

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur : Prof. Eric MARTIN

Directeur de thèse : Dr M. WASSERFALLEN-ROLLIER
Directeur des Etablissements héliothérapiques de Leysin

De certains modes d'action de l'isoniazide

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Paul Cyril ROHAN

Thèse N° 2542

GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur : Prof. Eric MARTIN

Directeur de thèse : Dr M. WASSERFALLEN-ROLLIER
Directeur des Etablissements héliothérapeutiques de Leysin

De certains modes d'action de l'isoniazide

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Paul Cyril ROHAN



Thèse N° 2542

GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur Eric Martin, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 décembre 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2542

A Monsieur le Professeur Eric Martin qui nous a fait le très grand bonheur d'accepter le haut patronage de cette thèse avec nos sentiments de gratitude respectueuse.

A Monsieur le Docteur Michel Wasserfallen-Rollier, avec nos plus sincères remerciements pour le grand intérêt et la bienveillance qu'il nous a témoignés pendant nos études et les travaux relatifs à cette thèse.

*A Monsieur le Docteur P. Frank,
à Monsieur le Docteur P. Gabus,
à M. et Mme Dr. R. et Dr. U. Thümmel,*

*avec notre vive reconnaissance pour l'amitié
et l'intérêt confraternel qu'ils ont bien voulu
nous témoigner pendant nos travaux.*

*A Monsieur A. Hohr,
à Monsieur G. Haller,*

*avec notre reconnaissance pour l'aide effi-
cace qu'ils ont bien voulu nous accorder
pendant la rédaction de cette thèse.*

A la mémoire de mes parents.

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Vorwort	1
A. Einleitung	1
B. Historisches über INH	3
C. Bemerkungen zu den allgemeinen Eigenschaften des INH	5
D. Einflüsse von INH auf den Mikroorganismus	8
(Spezifische Wirkungsmechanismen)	
1) Strukturchemische Bemerkungen	8
2) Direkte bakteriologische Wirkungen	9
3) INH und bakterieller Metabolismus	10
4) Wirkungstyp der antimikrobiellen Aktivität des Isoniazids	12
5) Einfluss von INH auf enzymatische Systeme von Mykobakterien	14
a) Lipolytisches System	15
b) System der alkalischen Phosphatase	17
c) Reduktasen-System	19
d) System der Urease	21
e) INH und Katalase	24
f) Übersicht der Einwirkung von INH auf enzymatische Systeme	27
E. Die Einwirkung des INH auf den Makroorganismus	28
(Unspezifische Wirkungsmechanismen)	
1) Allgemeines	28
2) Beziehungen zur Allergie	28
a) die Bedeutung der Allergie bei der Tuberkulose	28
b) Befunde der Tuberkulin-Empfindlichkeit nach INH	30
c) Einfluss von INH auf andere allergische Phänomene	33
aa) Der anaphylaktische Schock und INH	33
bb) Einfluss von INH auf "immunotoxische" Nierenentzündungen	33
3) Wirkung des INH auf einige die Abwehrlage des Organismus mit-	
bestimmende Teilfaktoren	34
a) Phagocytose	34
b) Beeinflussung einiger immunobiologischer Vorgänge durch INH	34
4) INH und das Nervensystem	37
5) Beeinflussung endokriner Funktionen	40
6) Blutkreislauf und Durchblutung unter INH-Einwirkung	43
7) Weitere unspezifische Vorgänge bei der INH-Therapie	45
F. Diskussion und Schlussfolgerung	47
G. Übersicht der Wirkungsmechanismen	52
H. Zusammenfassung	54
Bibliographie	55



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Vorwort

Die vorliegende Arbeit soll nur ein bescheidener Studienbeitrag zu jenen Teilvorgängen bei der Einwirkung von Isoniazid auf den Mikro- und Makroorganismus sein, aus dessen Gesamtbild eventuelle Rückschlüsse auf den so mannigfaltigen Fragen-Komplex der Wirkungsmechanismen gezogen werden könnten. Das Material aus dem Schrifttum wurde - teilweise in Zusammenarbeit mit anderen Autoren - durch einige unwesentliche, eigene experimentelle Befunde ergänzt. Besonders wurden Zusammenhänge zwischen Einwirkungen von Isoniazid auf verschiedene Fermentsysteme - im Sinne einer Störung von normalen Stoffwechselvorgängen im Krankheitserreger und Wirtsorganismus - mit einem Teil von Wirkungsmechanismen des Isoniazids hervorgehoben. Auch Zusammenhänge mit der Allergie und einigen immunobiologischen Vorgängen werden gestreift. Aus technischen Gründen sind die Kapitel über die Wirkung des Isoniazids auf manche Organsysteme verkürzt worden, einige mussten sogar ganz weggelassen werden, um diese Studie nicht auf monographische Ausmasse heranwachsen zu lassen.

Unsere Kenntnisse auf dem Gebiete der genauen Stoffwechselvorgänge im Tuberkelbazillus sind noch sehr unvollkommen. Auch die Vorstellungen über immunobiologische Vorgänge im Makroorganismus - und besonders bei Tuberkulose - sind in jeder Hinsicht keineswegs klar. Schon aus diesen Gründen wird eine einheitliche Darstellung der Wirkungsweise von Isoniazid - trotz unseres Bestrebens, das Problem in den wesentlichen Punkten zu erfassen - sehr lückenhaft bleiben.

A. Einleitung.

Die Bedingungen für die Entstehung einer klinisch manifesten Tuberkulose stellen ein Problem in seiner ganzen Breite und Tiefe dar. Dennoch bleibt der Krankheitserreger sein wichtigstes Kettenglied. Dies soll keineswegs bedeuten, dass dabei die jeweilige Abwehrlage des Krankheitsträgers zu unterschätzen sei: Die streng artbedingten und individuellen Wechselwirkungen zwischen dem BK und dem Makroorganismus bleiben für die Pathogenese der Tuberkulose, ihre Manifestationen und für die Prognose ausschlaggebend.

Ein medikamentöses Eingreifen in dieses für sich allein schon ziemlich komplizierte Geschehen bedeutet eine Anreicherung der Möglichkeiten, den Kampf des Wirtsorganismus mit dem

Krankheitserreger zu beeinflussen und den Krankheitsablauf womöglich günstig zu gestalten. Bei Medikamenten, die sich als wirksame Antituberkulotica bewähren sollen, wird gefordert, dass sie

- 1) gegenüber dem Makroorganismus unschädlich sind und seine Abwehrkräfte fördern oder wenigstens nicht schwächen,
- 2) bei den BK eine Herabsetzung ihrer Vitalität (z.B. Wachstum, Vermehrung, Virulenz usw.) in vivo zur Folge haben und
- 3) die spontanen Heilvorgänge in den Geweben nicht stören oder relativ abgeheilte Herde nicht zum Aufflackern bringen.

Das Studium der Wirkungsmechanismen von Antibiotica und Chemotherapeutica gehört zu den grundlegenden Teilaufgaben der medizinischen Forschung. Seitens der Praktiker könnte der Einwand erhoben werden, dass in der Klinik allein ausschlaggebend sei, ob die Tuberkulose auf eine therapeutische Massnahme günstig anspricht oder nicht, wobei die Mechanismen, die zur Wirkung z.B. einer antituberkulösen Substanz führen, in ihrem Wesen zwar interessant, jedoch von untergeordneter Bedeutung sind und dem theoretischen Forscher zu überlassen seien. Hierzu sei bemerkt, dass die Entwicklungsgeschichte der in vivo wirksamen Antituberkulotica beweist, dass es eingehende Studien und langwierige Untersuchungen der Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und einer antituberkulösen Wirkung waren, die zum heutigen Stand der Chemotherapie der Tuberkulose führten. So wurden auf Grund der Einführung der Thiosemicarbazone in die Tuberkulose-Behandlung neue Derivate gesucht, wobei nicht zufällig gerade Pyridinderivate der erwähnten Thiosemicarbazone angestrebt wurden. Dass man zur Synthese eines dieser Stoffe Isonikotinsäurehydrazin (INH) benötigte und gerade in dieser Substanz ein hochwirksames Tuberkulostaticum entdecken konnte, soll nicht als Schulexempel dienen.

Die fruchtbare enge Zusammenarbeit von Theorie und Klinik ist in Zukunft noch mehr erforderlich. So ist z.B. das für die Klinik so entscheidende Problem der Auswirkungen einer eventuellen Virulenzabschwächung INH-resistenter Keime für die Fortsetzung einer wirksamen Behandlung der Tuberkulose beim Menschen nur dann lösbar, wenn gründliche klinische Analysen weiterer Krankheitsabläufe, Hand in Hand mit parallelen bakteriologischen und biochemischen Untersuchungen angestrebt werden. Auch die

aus diesem Problem sich ergebende epidemiologische Bedeutung und deren weittragende Folgerungen können lediglich durch eine intensive und statistisch signifikante klinische Dokumentation abgeklärt werden.

Nach dem heutigen Stand der Chemotherapie der Tuberkulose ist sehr unwahrscheinlich, dass dieses Problem mit einer einzigen Substanz gelöst werden kann (Lembke, Krüger-Thiemer, Kuhn, Uecker, 1953). Die Suche nach neuen antituberkulös wirkenden Stoffen bleibt nach wie vor aktuell und damit auch das Studium der Wirkungsweise der bisher bekannten Antituberkulotika. Dieses kann von verschiedenen Standpunkten aus erfolgen. Eine Klärung der Beziehungen der chemischen Struktur zur biologischen Wirkung antituberkulöser Substanzen überschreitet ein rein theoretisches Interesse und erschliesst Wege zur Herstellung neuer wirksamerer Stoffe. Die systematische Auswertung von biochemischen, bakteriologischen, pharmakodynamischen und klinischen Befunden führt - wenn auch nur schrittweise - zur Erforschung der einzelnen Vorgänge im Krankheitserreger selbst, im infizierten Organismus und zur Erfassung der bisher wenig klaren Wechselbeziehungen dieser zwei Hauptfaktoren in der Pathogenese der Tuberkulose.

Die Einführung des Isoniazids hat die Behandlung der Tuberkulose zwar wirksam bereichert aber keineswegs vereinfacht, im Gegenteil. Klee betont mit Recht, dass dadurch die Tuberkulose-Therapie komplizierter, verantwortungsvoller und vertiefter geworden ist.

B. Historisches über Isoniazid (INH).

Der Kurzname Isoniazid wurde von der Weltgesundheitsorganisation in Genf (OMS - Organisation Mondiale de la Santé, Genève) für die Bezeichnung von Isonikotinsäurehydrazid empfohlen. Diese Substanz wurde fast vor einem halben Jahrhundert (1912) von Meyer und Mally an der Karls-Universität in Prag synthetisiert. Chorine (1945) fand eine deutliche antituberkulöse Wirkung von Nicotinamid (Vitamin PP) in vivo, wobei dieses Vitamin in vitro merkwürdigerweise nur eine ganz geringe Aktivität gegenüber dem BK aufwies. Die antituberkulöse Wirksamkeit dieses Vorläufers von Isoniazid wurde von Fust und Studer (1951) sowie von Tanner (1951) studiert. Andererseits brachte die Einführung der Thiosemicarbazone in die Tuberkulose-Therapie durch Domagk, Behnisch, Mietzsch und Schmidt (1946) eingehende Studien

der Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und tuberkulostatischen Eigenschaften verschiedener Stoffe mit sich. Dies gilt vor allem von den Hydrazinderivaten, deren eingehendes Studium ihrer antituberkulösen Eigenschaften von Offe, Siefken und Domagk (1952) durchgeführt wurde.

Auf Grund der oben erwähnten Studien auf dem Gebiete des Nikotinsäureamids begann man mit der Herstellung verschiedener Pyridin-Verbindungen *) und deren Erprobung bei der experimentellen Tuberkulose. Bei der von Fox durchgeführten Synthese von Pyridin-4-aldehyd-thiocarbazon wurde das seit 1912 bekannte Isonikotinsäurehydrazin benutzt. Es ist merkwürdig, dass gerade dieses, vermutlich nebensächliche Zwischenprodukt von Grunberg und Schnitzer (veröffentlicht 1952) im Sommer 1950 als eine hochwirksame antituberkulöse Substanz bei experimenteller Mäusetuberkulose erkannt wurde, die dann im Sea View Hospital bei New York (1951) seine erste klinische Erprobung bestand (Robitzek et al., 1952)

*)

Das Isoniazid wurde gleichzeitig erstmals von den Firmen F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel - unter dem Namen Rimifon - und von den Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen - unter dem Namen Neoteben - in einer voneinander völlig unabhängigen Forschung hervorgebracht.

Beide genannten Firmen stellten mir liebenswürdigerweise einen Teil der nötigen Literatur für diese Arbeit zur Verfügung. Es soll ihnen an dieser Stelle für ihre Bereitwilligkeit gedankt werden.

C) Bemerkungen zu den allgemeinen Eigenschaften des INH.

Isoniazid ist eine farblose kristallinische Substanz mit einer Summarformel $C_6H_7ON_3$ und einem Molekulargewicht von 137,145. Der Schmelzpunkt wird mit 172 - 173°C angegeben. Die Substanz ist in Wasser und heissem Äthanol gut löslich; in Aceton, Chloroform, Äther und Butanol ist die Lösbarkeit nur gering.

In Vitro ist Isoniazid das bisher stärkste Tuberkulostaticum: Die Wachstumshemmung erfolgt bereits bei einer Konzentration von 1 : 20.000.000 (= 0,05 µg/ccm). Durch INH-Einwirkung verlieren die BK ihre Alkaliresistenz, später kommt es zum Verlust der Acido- und Alkoholresistenz. Das Dubos-Medium kann INH oxydativ inaktivieren und ist deshalb bei INH zu Kultivationszwecken nicht zu empfehlen. Die färberischen Eigenschaften der BK werden durch Isoniazid geändert. Pathologisches Material (Eiter, käsiges Gewebe usw.) kann die tuberkulostatische Fähigkeit von INH in Kulturmedien hemmen. Der Verlust der BK-Vitalität, besonders die schwere Wachstumschädigung, führt nach INH zu einem gehäuften Auftreten von Kulturversagern (Meissner).

Konzentrationen von 4,15 % sind mit dem Blute isotonisch. Statt destilliertem Wasser sollen physiologische Kochsalzlösungen verwendet werden, da sonst Hämolysen entstehen können.

INH besitzt eine hohe Diffusionsfähigkeit, so dass es auch intracellulär gelegene BK angreift. Isoniazid passiert leicht die Placenta; die INH-Konzentrationen können im Fötalblut höher sein als im mütterlichen.

Der Blutspiegel erreicht bei einer Dosierung von 5 mg/kg etwa 5-7 µg/ccm als Maximalwert nach 1-2 Stunden. Fast konstatierte nach 4 Stunden ein Absinken auf die Hälfte, nach 12 Stunden auf ein Viertel; 24 Stunden nach der Verabreichung war praktisch mehr kein INH im Blute vorhanden. 20 Minuten nach peroraler Applikation wird ein Grossteil des INH im Duodenum gefunden. Nur etwa 1/3 des Isoniazids passiert den Körper in unveränderter Form, 2/3 werden im Organismus zu unwirksamen Verbindungen abgebaut (Bönicke). Der Abbau erfolgt wahrscheinlich in der Leber. Einige Autoren geben nach Applikation von 5-6 mg/kg INH den maximalen Blutspiegel mit 2-3 µg/ccm, den minimalen mit 1 µg/ccm an. Die INH-Konzentrationen in Plasma, Urin, Faeces, Exsudaten und im Liquor sind nach therapeutischen Dosen bakteriostatic.

Isoniazid wird schnell aus dem Blute ausgeschieden; deshalb ist empfehlenswert, die Tagesdosis in mehrere Verabreichungen zu verteilen. Die Elimination geschieht zu 90 % auf renalem Wege, der

hest wird enteral und eventuell mit der Muttermilch ausgeschieden. Versuche mit radioaktivem C^{14} -INH bewiesen, dass sich auch die Lunge an der Isoniazid-Ausscheidung in geringem Umfange beteiligt; in der Expirationsluft wurde radioaktives CO_2 gefunden. Bereits 10 Minuten nach Einnahme von INH ist dieses im Urin feststellbar. Der Füllungszustand des Magens spielt bei der Erreichung von Blut- und Urinwerten eine wichtige Rolle. In den ersten drei Stunden steigt der INH-Gehalt im Urin an und stabilisiert sich allmählich bei etwa doppelten Werten des INH-Blutspiegels. Nach Baroni ist die Isoniazid-Ausscheidung unabhängig von der Art der Verabreichung sowie auch von der Medikationsdauer. Der Kurvenverlauf der Ausscheidungswerte ist starken individuellen Schwankungen unterworfen, er bleibt jedoch bei derselben Person auffallend konstant. Zwischen Ausscheidungswerten und dem therapeutischen Erfolg bestehen keine Beziehungen.

INH geht schnell in den Liquor über; zugleich dringt das Isoniazid auch in das Augen-Kammerwasser ein. Bei normaler Dosierung (4-6 mg/kg per os oder 8-10 mg/kg per rectum) werden genügende bakteriostatische Konzentrationen im Liquor erreicht (1 - 3 μ g/ccm). Somit wird der erforderliche INH-Liquorspiegel (0,1 μ g/ccm) 10 bis 30-fach überschritten, was eine intralumbale INH-Anwendung bei TBC-Meningitiden überflüssig macht.

Nach intrapleuraler Isoniazid-Applikation wird INH langsam und gleichmässig in den Blutkreislauf abgegeben.

Pharmakologisch ist INH nur mässig aktiv. Allgemein verhält sich die Substanz wie ein Sympathikomimeticum: bewirkt teilweise eine viscerale Atonie mit Verminderung der Peristaltik, eine mässige Bronchodilatation (etwa 1/20 der broncholytischen Fähigkeit des Atropins). Über das Zentral-Nervensystem kann INH spasmogene Eigenschaften entfalten. Auf Heilungsvorgänge hat INH in niedrigen Dosen keinen Einfluss, höhere Dosierungen hemmen im Experiment die Granulationsbildung. INH hat keine Anti-Histamin-Wirkung; im Tierversuch wirkte es antiphlogistisch. Toxische Dosen führen zu Erregungszuständen, tonisch-klonischen Krämpfen und zum Tode durch Lähmung des Atemzentrums.

Minimale Letaldosen (DLM)*)

Tier	DLM mg/kg	Tier	DLM mg/kg
Ratte	500	Maus	150
Kaninchen	400	Katze	80 !
Meerschweinchen	200	Hund	50 !!

*) Die Werte sind den Angaben der Farbenfabriken Bayer A.G., Leverkusen entnommen.

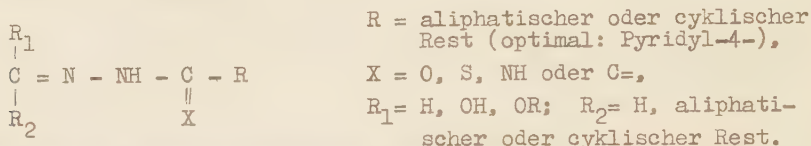
Die Letaldosis beträgt beim Menschen um 10 g, das entspricht einer DLM von etwa 100 mg/kg. Der Quotient zwischen der therapeutischen und letalen Dosis ist sehr günstig; beim Menschen beträgt er 1 : 20.

Als Kriterium der Isoniazid-Resistenz wird von Middlebrook ein BK-Wachstum in einem Nährboden mit 0,2 µg/ccm INH (oder darüber) angegeben; dieser Wert wurde theoretisch errechnet. In der Praxis werden zur Beurteilung einer INH-Resistenz höhere Grenzwerte zugelassen. Fust (1953) gibt die Resistenz-Grenze mit 2,5-5,0 µg/ccm INH an; sie entspricht dem therapeutischen Blut- und Gewebe-Spiegel. Deshalb sollen Tuberkelbacillen nur dann als Isoniazid-resistent bezeichnet werden, wenn sie zum grössten Teil noch bei diesen Konzentrationen wachsen. INH ist auch gegen Streptomycin- und PAS-resistente Stämme wirksam. Isoniazid-resistente Tuberkelbacillen erweisen sich im Meerschweinchenversuch als wenig virulent. Die verminderte Pathogenität INH-resistenter BK für das Meerschweinchen scheint mit dem Fehlen von BK-Katalase im Zusammenhang zu sein (Middlebrook). Diese Befunde könnten, falls sie genügend aufgeklärt werden, eine grosse praktische Bedeutung erlangen; auf ein analoges Geschehen im menschlichen Organismus sind sie heutzutage nicht einfach übertragbar.

D) Einflüsse von Isoniazid auf den Mikroorganismus. (Spezifische Wirkungsmechanismen)

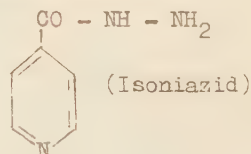
1) Strukturchemische Bemerkungen.

Offe, Siefken und Domagk (1952) prüften einige hundert Verbindungen auf ihre antituberkulöse Aktivität, besonders Hydrazin-Derivate. Bei den wirksamen Substanzen fanden sie als gemeinsamen Nenner den Molekülteil $= N - NH - C(=X) - R$, der für die Tuberkulostase verantwortlich ist:



Dabei können die Substituenten R und R_1 zur cyclischen Formel geschlossen sein. Die genannten Autoren sehen die Wirkungsweise des INH in seiner möglichen Reaktionsfähigkeit mit körpereigenen oder bakteriellen Oxoverbindungen, wobei Hydrazone entstehen, die für den antituberkulösen Effekt verantwortlich seien. Für diese Annahme spricht die gute anti-TBC-Wirkung vom Glukose-Derivat des INH.

Es gibt drei Isomere von Pyridin-Carboxy-Hydrazin, je nach der Position des Carboxyhydrazins zum Pyridin-Stickstoff: Das Ortho-Isomer hat schon eine schwächere anti-TBC-Wirkung, das Meta-Isomer ist praktisch unwirksam; das Isoniazid, mit der stärksten anti-TBC-Aktivität, entspricht dem Para-Isomer.



Obgleich daraus enge Beziehungen zwischen dem Carboxyhydrazin und dem Pyridin-Kern für eine anti-TBC-Wirkung ersichtlich sind, stellt der Pyridin-Kern keine Bedingung für diese Aktivität dar, denn auch andere Hydrazine (z.B. das Cyan-Essigsäure-Hydrazin) erwiesen sich *in vitro* und *in vivo* als Tuberkulostatica. Aus dem obigen Vergleich ergibt sich, dass die Aminogruppe bei cyclischen Verbindungen in para-Stellung eine maximale anti-TBC-Wirkung entfaltet; diese Tatsache wurde schon bei der Para-Amino-Salicylsäure (PAS) festgestellt.

Neuberg et al. (1953) sehen in der hochaktiven Hydrazin-Gruppe den Schwerpunkt der INH-Wirkung, wobei sie eine spezifische Bindung aldehydischer Zwischenprodukte des BK-Metabolismus durch Hydrazonbildung voraussetzen. Isoniazid vermag trotz seiner hohen Diffusionsfähigkeit mit dem BK nur eine labile Bindung einzugehen.

Es gelang durch Adsorption des INH an Ionenaustauscher eine 30-tägige Tuberkulostase in vitro zu unterbrechen. Grundland nimmt an, der N-Pol des INH bindet sich im BK mit freien Carboxylgruppen, wogegen der Hydrazinrest mit der wässerigen Phase des BK reagiert.

Im Bezug auf die anti-TBC-Wirkung des INH soll zum Abschluss dieser Überlegungen die äusserst feine Strukturspezifität des Isoniazids hervorgehoben werden. Diese Feinheit kann andererseits mit Adaptationsvorgängen im BK, vor allem dem Auftreten einer INH-Resistenz, zusammenhängen.

2) Direkte bakteriologische Wirkungen.

Die verhältnismässig einfache Formel und das kleine Molekül verleiht dem Isoniazid eine ausserordentliche Diffusionsfähigkeit, die es ihm erlaubt, sogar intracellulär gelegene BK anzugreifen; diese Eigenschaft haben die übrigen Tuberkulostatika nicht.

Isoniazid hat keinen wesentlichen Einfluss auf nicht acidoresistente Mikroorganismen. In höheren Konzentrationen hat INH eine mässige fungostatische Wirkung bei manchen Species. Saprophytäre Mykobakterien sind im Durchschnitt weniger INH-empfindlich als virulente Keime. Manche bovine Stämme erwiesen sich aussergewöhnlich als widerstandsfähiger (Fust et al., 1952). Vom bakteriologischen Standpunkt aus kann somit INH als ein spezifischer Hemmstoff für Mykobakterien angesehen werden (Lembke et al., 1953).

Bei dem hohen tuberkulostatischen Effekt von INH besteht kein Zweifel darüber, dass es in die lebenswichtigen Vorgänge des Mikroorganismus eingreift, die mit einem normalen Wachstum und der Vermehrung zusammenhängen. Wagner und Saar (1953) sowie Pope (1953) fanden eine elektive Wirkung des INH nach einer gewissen Latenzzeit auf die Vermehrungsphase. Die verzögerte Bakteriostase bestätigten auch Barclay et al. (1953), die vermuten, INH greife ein wichtiges Glied des BK-Stoffwechsels an; diese vermutliche Substanz sollte in den BK genügend vorhanden sein und erst nach dessen Erschöpfung kommt es zu einer wesentlichen Bakteriostase. Barclay et al. stellten in Kultur-Medien mit radioaktivem (C^{14} -markiertem) Isoniazid fest, INH-empfindliche Tuberkelbacillen vermögen das radioaktive INH aufzunehmen, während INH-resistente BK diese Fähigkeit nicht besitzen. Mit C^{14} -radioaktiver Nikotinsäure, Isonikotinsäure und Nikotinamid wurden diese Unterschiede nicht beobachtet. Auch wurden durch Hitze oder Formalin abgetötete Bk durch C^{14} -INH nicht radioaktiv. Polster (1956) fand beim saprophytischen Mykobakterium-S eine Steigerung des Verbrauchs (oder einer Anhäufung)

von radioaktivem P^{32} , die dem Inhibitionsgrad proportionell war. Aus all diesen Befunden wird geschlossen, dass INH die Bildung eines Stoffwechselfaktors blockiert, der für die Zellteilung unentbehrlich ist.

Lembke et al. (1953) beobachteten bei virulenten Mykobakterien, denen unterschwellige Dosen von INH beigelegt wurden, ein verstärktes Wachstum im Vergleich zu Kontrollkulturen. Diese, als „Hormesis“ bekannte biologische Erscheinung, wurde bereits nach Sublimat, ultravioletten Strahlen, Sulfonamiden, Penicillin und Streptomycin beobachtet; ihre Ursache wurde jedoch nicht aufgeklärt. Der Stimulationseffekt subbakteriostatischer Mengen von Bakteriostatica auf das Wachstum von Mikroorganismen ist von grosser praktischer Bedeutung bei der klinischen Dosierung.

Morphologische Veränderungen der BK unter INH-Einwirkung wurden vielfach mit dem Elektronen-Mikroskop untersucht. Böhlke (1954) fand im Sputum bereits in der ersten Woche der INH-Therapie eine Zerstörung der BK-Membran, Auflockerung, Quellung und Schrumpfung des Cytoplasmas und Übermässiges Längenwachstum (als Ausdruck einer gestörten Teilung). Kessler und Grün (1952) bestätigten eine direkte Wirkung des INH auf BK; sie beschrieben keulen- und spindelförmige Veränderungen und vermehrte Granula. Krüger-Thieler und Lembke (1952) stellten Zellteilungs-Störungen nach Teilung der Granula und den Zerfall von leeren Membranen fest. Direkte Bakteriolyse nach INH wurden nur selten beobachtet. Nach Toda (1956) war kein Struktur-Unterschied zwischen INH-empfindlichen und INH-resistenten Stämmen zu sehen. Röckl et al. (1955) fanden neben Zerfallsformen auch intakte Bacillen nach 48-stündiger Expositionszeit. Subinhibitorische Dosen von INH verursachten nach 2-3 Tagen beim BK Verlängerung und vermehrte Granula-Bildung, Cytoplasma-Verdichtung, nach 4-5 Tagen Fehlen der Granula, Aufhellung des Protoplasmas bei intakter Zellmembran.

Nach eigenen elektronen-mikroskopischen Beobachtungen waren die Veränderungen der BK nach INH wenig charakteristisch, da sie auch durch andere antituberkulöse Stoffe hervorgerufen werden konnten. Auffallende Zerfallsformen fanden wir erst bei Konzentrationen, die den therapeutischen Blutspiegel überschritten. Die morphologischen Veränderungen nach INH waren weniger ausgeprägt als nach PAS, jedoch mehr als nach Streptomycin. Die elektronen-mikroskopischen Bilder variierten auch mit der Art des Nährbodens und dem Alter der Kulturen.

3) INH und bakterieller Metabolismus.

Aus der Überlegung, dass Isoniazid dem wachsenden BK

einen veränderten Stoffwechsel aufzwingt, der mit den Lebensbedingungen des BK nicht vereinbar ist, wurden zahlreiche Untersuchungen dem Eingreifen des INH in den mykobakteriellen Metabolismus gewidmet. Dies gilt vor allem für die Beeinflussung von Enzym-Systemen, Vitaminen und intermediären Stoffwechselprodukten im Krankheitserreger.

Fisher (1954) wies auf den wachstumstimulierenden Einfluss des Hämins auf INH-resistente Stämme hin und brachte somit die Wirkung des Isoniazids mit der Hemmung des Porphyrin-Stoffwechsels in Zusammenhang. Krüger-Thiemer (1954) teilt nicht diese Ansicht und betrachtet den Antagonismus zwischen INH und Hämin als eine extracelluläre Reaktion zwischen den beiden Substanzen; er fand eine wesentliche Beschleunigung der Luft-Sauerstoff-Oxydation des INH durch Hämin. Uecker (1955) vermutet eine Bindung des INH an das Hämin der Katalase, ähnlich wie im Falle des CN-Ions.

Viele antituberkulöse Substanzen besitzen die Fähigkeit, mit biologisch wirksamen Spuren-Metallen Komplex-Verbindungen zu bilden. Die Spuren-Elemente beteiligen sich an lebenswichtigen Stoffwechselvorgängen auch in Ferment-Systemen von Tuberkelbacillen. So verzehnfachen Cu-Ionen die INH-Wirkung gegen BK in vitro, wobei ein schwerlösliches Cu-Komplex gebildet wird (Erlenmeyer et al., 1953). Dieses Phänomen, wenn es auch eventuelle Beziehungen zum Wirkungsmechanismus des INH hat, ist ziemlich kompliziert und wird von mehreren Autoren studiert. Isoniazid blockiert den Stimulations-Effekt von Fe auf den Sauerstoff-Verbrauch von BK. Überhaupt hat das Eisen eine weitgehende Bedeutung im mykobakteriellen Metabolismus; es scheint auch am INH-Wirkungsmechanismus beteiligt zu sein, indem es sich wahrscheinlich an Atmungs-Fermente bindet. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Mg.

Garattini und Leonardi (1954) sprechen der Bernstein-Säure oder ihr verwandten Substanzen eine Bedeutung in der Wirkungsweise von INH zu. Auf Grund der Untersuchungen von Rogers et al. (1952) über den Zusammenhang zwischen der Struktur und dem Reduktionspotential wurde angenommen, INH schädige die Tuberkelbacillen durch die Bildung von Pseudopyridin-Nucleotiden oder durch Erschöpfung von Ribose und Adenin (Krüger-Thiemer, 1954/55). Pope (1953) fand im α -Ketoglutarat, in der Brenztraubensäure und dem Pyridoxal Antagonisten der tuberkulostatischen INH-Wirkung. Die Autorin vertritt die Auffassung, INH störe eine Phase des BK-Metabolismus, wobei Pyridoxal - also eine Form von Vitamin B₆ - kompetitiv verdrängt wird; dieser metabolische Antagonismus im BK wird durch die Strukturähnlichkeit von Vitamin B₆ mit dem INH erleichtert.

Nitti und Curci erblicken die Wirkungsweise des INH in vivo in seiner Verbindung mit der Brenztraubensäure im intermediären Stoffwechsel. Marco und Miraglia (1954) lieferten dazu einen indirekten Beweis, indem sie in einem Brenztraubensäure-Derivat des INH ein Antituberkuloticum von geringer Toxizität fanden. Andere Autoren, darunter Zamboni und Fachinelli (1954) bestätigten den Antagonismus zwischen dem INH und der Brenztraubensäure. Hingegen berichtete Wilde (1954) über ein Ansteigen der Empfindlichkeit des BK gegenüber INH nach Zusatz von Brenztraubensäure in den Nährboden.

4) Wirkungstyp der antimikrobiellen Aktivität des Isoniazids.

Zum Studium der Wirkungsmechanismen von Antibiotica und chemotherapeutischen Substanzen gehört auch eine eingehende Untersuchung über den Charakter der Keimschädigung. In vitro ist eine Unterscheidung zwischen Bakteriostase, Baktericidie und Bakteriolyse nicht gut möglich, da die Abwehrmechanismen des Makroorganismus den eigentlichen Wirkungstyp des Präparates verdecken. Andererseits können aus den in-vitro-Resultaten nur mit grossem Vorbehalt Rückschlüsse auf das tatsächliche antibakterielle Geschehen im lebenden Organismus gezogen werden.

Was das Isoniazid anbelangt, widersprechen sich die Befunde über seinen antimikrobiellen Wirkungstyp. Jansen (1952) fand bei deutlichem bakteriostatischen Effekt keine Keimabtötung durch INH; allerdings waren die angewandten INH-Mengen und die Einwirkungszeit relativ gering. Baba (1954) ermittelte beim *Mycob. bovinum* und *avium* bei niedrigen Konzentrationen eine Bakteriostase, bei höheren einen baktericiden Effekt, in Abhängigkeit von der Expositionszeit. Meissner (1954) setzt bei den neuen Chemotherapeutica lediglich eine Tuberkulostase voraus, wobei nur die Vermehrung der BK betroffen wird. Knox et al. (1952) bemerkten bei Erhöhung der Temperatur von 37° auf 40° C eine Hemmung des Nachwachsens von weniger empfindlichen Keimen. Sie führen deshalb die bessere Wirkung des INH bei febrilen Tuberkulösen gegen afebrilen auf diese Feststellung zurück. Fust et al. (1952) zeigten, INH entfaltet während 1-8 Tagen keine wesentliche Tuberkulocidie in wässrigen Lösungen; diese tritt erst bei sehr hohen INH-Konzentrationen ein. Nach Mackaness und Smith (1953) vernichtet im Nährboden ein Kontakt mit 10 µg/ccm INH die BK während 32 Tagen; 1 µg/ccm INH hatte in derselben Zeit keine absolut tuberkulocide Wirkung, wie nachträgliche Meerschweinchen-Versuche bewiesen.

Price (1951) betrachtet die Begrenzung zwischen einer reinen Vermehrungshemmung (Bakteriostase) und Keimabtötung (Baktericidie) als unzweckmässig. Jede antibakterielle Substanz entfaltet beide Wirkungstypen, wobei die Zeit der Einwirkung und die individuelle Empfindlichkeit ausschlaggebend sind. Es ist daher gar nicht erstaunlich, dass die Resultate nach einer Unterbrechung der Versuche vor dem Absterben der letzten Keime als bakteriostatisch, nach ihrer totalen Abtötung im Sinne einer Baktericidie gedeutet werden, wenn man eine Meerschweinchen-Beimpfung ohne Keimzählung vornimmt. Der Wirkungstyp vieler antibakterieller Substanzen hängt auch von der jeweiligen biologischen Phase der Keime ab. Durch INH wird fast ausschliesslich die Vermehrungsphase, nicht aber die Ruhephase, beeinflusst (Wagner und Saar, 1953). Diese Autoren fanden sogar bei niedrigen Konzentrationen von INH eine Abtötung der BK in der Vermehrungsphase und bezeichnen den INH-Wirkungstyp als degenerativ.

Als Baktericid kann ein Antituberkuloticum nur dann bezeichnet werden, wenn die BK in allen ihren biologischen Phasen angegriffen werden; dies trifft jedoch im Falle des Isoniazid nicht zu.

5. Einfluss von Isoniazid auf enzymatische Systeme von Mykobakterien

Die Fermentlehre gewinnt in der Biologie und Medizin fortlaufend an Bedeutung, die weit über einen theoretischen Wert hinausgeht. Die gegenseitige Wechselwirkung der bakteriellen Fermente und der enzymatischen Systeme eines Makro-Organismus spielt höchstwahrscheinlich in der Pathogenität von Krankheitserregern und ihrer Invasionsfähigkeit eine wesentliche Rolle. Die jeweilige individuelle und Art-Empfindlichkeit (oder Resistenz) gegenüber gewissen Krankheiten, sowie auch eine manifeste Affinität von Mikroben gegenüber besonderen Geweben und Organen, scheint ebenfalls auf der gegenseitigen Beeinflussung der enzymatischen Vorgänge zwischen dem Mikro- und Makro-Organismus zu beruhen. Es kann unter dem Einfluss von chemischen Substanzen eine Bindung zwischen Enzym und Substrat in den Zellen verhindert und dadurch eine ihrer lebenswichtigen Leistungen ausgeschaltet werden. Einige Pharmaka vermögen gewisse Substrate so umzuändern, dass sie sich für ihre spezifischen Fermente als unbrauchbar gestalten. Schliesslich lässt sich bei manchen Pharmaka eine erhöhte Affinität gegenüber einem Ferment nachweisen, wobei es mit dem Substrat zu einem Wettbewerb (Kompetition) der ganzen Substanz oder einer ihrer chemischen Komponente um die (Co-fermentale) Wirkungsgruppe des Enzyms kommen kann. Diese Substanzen weisen gewöhnlich eine auffallende chemische Struktur analogie mit dem "Co-Ferment" auf, so dass die Ersetzung der reaktionsfähigen Wirkungsgruppe des Enzyms durch jene erleichtert wird. Dass dabei die "eingedrungene" Substanz die ursprüngliche (Co-fermentale) Wirkungsgruppe des Enzyms im intermediären Metabolismus meistens nicht voll zu ersetzen vermag, ist selbstverständlich. Das Pharmakon wirkt hier im biologischen Sinne oft als ein typischer Antimetabolit. Zu ähnlichen Vorgängen kommt es auch bei Substanzen mit einer erhöhten Affinität zum Enzym, die keine chemische Strukturverwandtschaft mit der Wirkungsgruppe des Enzyms aufweisen. Die Bindung an das Enzym kann mit oder auch ohne Rücksicht auf das anwesende Substrat erfolgen. Der Wirkungsmechanismus ist zwar in beiden Fällen verschieden, was jedoch am gleichen Endresultat (das gewöhnlich eine Inhibition der normalen Enzymleistung darstellt) nicht zu erkennen ist. Die Betrachtung einer näheren Beschaffenheit der einzelnen Hemmungsmechanismen überschreitet den Rahmen der vorliegenden Studie.

Die Vitalität der Organismen ist in weitem Masse von der Leistungsfähigkeit ihrer enzymatischen Systeme abhängig. Dies gilt

ausnahmslos für alle wichtigen Stoffwechselvorgänge in den Geweben eines Makro-Organismus in gleicher Weise, wie für eine wirkungsvolle - wenn auch den Wirtsorganismus schädigende - Tätigkeit von parasitierenden Mikro-Organismen.

Die natürliche Unschädlichmachung von Krankheitserregern in vivo beruht zum grossen Teil auf aktiven enzymatischen Prozessen des sich wehrenden Organismus. Die Invasionsfähigkeit und Vermehrung von pathogenen Bakterien, und damit eine Schädigung der befallenen Gewebe, setzt im Krankheitserreger selbst weitgehend ungestörte Stoffwechselvorgänge voraus, die nur Mikroben mit einem "intakten" Biochemismus vollbringen können. Aus diesen Gründen kommt daher dem Studium der medikamentösen Beeinflussung verschiedener, mikrobieller Fermentsysteme eine zunehmende Bedeutung zu, auch wenn diese enzymatischen Verhältnisse ziemlich abwechselungsreich und kompliziert sind und noch endgültiger Aufklärung harren. Vor allem trifft dies für die besondere biochemische Beschaffenheit von Mykobakterien zu.

Der Mechanismus der in vivo tuberkulostatisch wirksamen Stoffe ist bei weitem noch nicht genügend geklärt. Die direkte Beeinflussung des Tuberkelbacillus stellt wahrscheinlich nur einen, wenn auch nicht unwesentlichen Teil der Wirkung von Antituberkulotica dar.

a) Einfluss von INH auf das lipolytische System.

Seit dem Beginn unseres Jahrhunderts, als Model die Lipase der Mykobakterien beschrieben hatte, wurde dieses Enzym zum Gegenstand zahlreicher Studien. Trotzdem gelang es bis heute nicht, dessen chemische Struktur ganz aufzuklären. Es steht fest, dass der spezifische, kolloidale Anteil der mykobakteriellen Lipase, das sog. Apoferment, aus einem hochmolekularen Proteinkörper besteht. Die reaktionsfähige ("Co-fermentale") Wirkungsgruppe des Enzyms hat wahrscheinlich den Charakter eines Cortikosterons. Bei unseren Versuchen (Zaruba, Rohan 1955) nahmen wir keine Rücksicht auf die verschiedene Wärmeempfindlichkeit der mykobakteriellen Lipasefraktionen und verfolgten das lipolytische Enzym als Ganzes. Die Suspensionen der Bakterien wurden 2 Stunden bei 37° vorgewärmt. Die angewandte Bakterienmenge wurde als Trockengewicht bestimmt. INH wurde in 6 Konzentrationen: 0,010 - 0,050 - 0,100 - 1,00 - 10,00 und 100,00 µg/ccm beigelegt, wobei das pH nicht beeinflusst wurde. Die Versuche wurden in einer 0,2m Phosphatpufferlösung (pH 7,7) ausgeführt, die ein geeignetes Milieu für eine lipolytische Tätigkeit darstellt. Als Substrat wurde Tributyrin angewandt. Die Ergebnisse wurden titrimetrisch (Titration der entstandenen Buttersäure

mit Natrium-Hydroxyd) und auch mittels Verdünnungsreihen ausgewertet, wobei die letztere Methode sich als empfindlicher und geeigneter erwies. Als Indikator benutzten wir eine Bromthymolblau-Wasserlösung. Die Lipolyse bewirkte eine Senkung der aktuellen Reaktion von pH 7,7 bis auf Werte unter 6,0.

Wir konnten mit beiden erwähnten Methoden eine deutliche Herabsetzung der lipolytischen Tätigkeit von lebenden Mykobakterien nach Einwirkung von INH feststellen. Beim virulenten humanen Stamm H/37/Rv war die stärkste Inhibition bei INH-Konzentrationen bis zu 1 µg/ccm zu verzeichnen, was ungefähr dem therapeutischen INH-Blutspiegel entspricht. Der von uns verwendete saprophytische Stamm von Mycob. phlei zeigte keine lipolytischen Eigenschaften.

Tabelle No.1. Versuchsanordnung (Lipase)

Kontrollen:	1.	2.	3.	4.	Versuch
Suspension von Mykobakterien	d. Kochen. + abgetötet	0	+	+	lebende Mykobakterien
I N H	+ 100 µg/ccm	+	(lebend)	(lebend)	Dilutionsreihen: 1 : 2 bis 1 : 128
Pufferlösung	Phosphat- + pufferlösung	+	+	+	+
Substrat (Tributyrin)		+	0	+	+

Tabelle No.2.

Versuchsergebnisse (Lipase)

Mycobacterium Stamm	Kultur		Expositionszeit. (Stunden)	angew. Methode (**)	Maximale Inhibition durch INH bei µg/ccm	
	Alter (Tage)	Trocken Gewicht mg/ccm			von - bis	stärkste Wirkung
M. tbc humanum H37Rv	28	7	40	T	0,01-10,0	0,05
" " " H37Rv	25	11	96	T	0,01-100,0	0,05
" " " H37Rv	25	11	36	D	0,01-10,0	0,05
" " " H37Rv	28	5	24	D	0,01-1,0	0,05
M. tbc bovinum KS*)	35	7	24	T	0,01-1,0	0,05
" " " KS*)	35	7	30	D	0,01-1,0	0,05
Mycob. smegmatis	9	5	12	D	0,01-10,0	0,01-0,10
Mycob. phlei	8	war ohne lipolytische Aktivität				

*) = aus menschlichem Material

**) T = Titration; D = Dilutionsreihen

b) Einfluss von INH auf das System der alkalischen Phosphatase.

Mykobakterien enthalten eine Phosphomonoesterase, die aliphatische und aromatische Phosphorsäure-Ester hydrolytisch zu spalten vermag. Auch bei diesem Enzym konnte die chemische Struktur bisher nicht völlig erforscht werden. Das spezifische Apoferment scheint den Charakter eines Peptids zu haben, während der reaktionsfähige Teil des Enzyms ("Co-Ferment") wahrscheinlich einen Nicotinsäureamid-Kern (Vitamin PP) zur Grundlage hat, wie dies auch bei Wirkungsgruppen mancher anderer Fermente der Fall ist. Es könnte hier eine gewisse Strukturanalogie des "Co-Fermentes" mit dem Isoniazid bestehen. Es wird angenommen (Bersin, 1951) dass die Verbindung des Apoenzyms mit dem "Co-Enzym" über Mg-Ionen geht.

Die Wahl der Methodik war mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Anstatt des üblichen Phenyl-Phosphats musste Natrium-Glycerophosphat als Substrat angewandt werden, denn Mykobakterien erzeugen Substanzen, die mit dem Phenolreagenz selber reagieren. Deshalb machten wir (Sklenovský, Delong, Rohan 1955) von der Glycero-Phosphatasen-Methode nach Bodansky Gebrauch. Die Auswertung der Phosphor-Reaktion erfolgte auf kolorimetrischem Wege. Auch hier mussten, im Interesse einer richtigen Interpretation, störende Einflüsse eliminiert werden. Vor allem gelangt aus Mykobakterien Phosphor in die Pufferlösung und dieser endogene Phosphor interferiert mit dem exogenen Phosphor, der aus dem Substrat (Na-Glycerophosphat) durch die Phosphatase freigemacht wird. Um Fehlresultate auszuschalten, mussten separate Bestimmungen der Phosphormengen im Puffermilieu mit INH und getrennt mit oder ohne Substrat ausgeführt werden. Zu den Versuchen wurden Kulturen in einer zeitlichen Wachstumsphase verwendet, in der sie höchste Enzymaktivität aufwiesen (Lembke und Krüger-Thiemer, 1952). Dies ist bei pathogenen Stämmen etwa in der 6. Woche der Fall, bei saprophytären Stämmen zumeist schon um den 8. Tag. Wir konnten bei allen Stämmen eine deutlich hemmende Wirkung von INH auf die alkalische Phosphatase lebender Mykobakterien feststellen. Im Verhältnis zur bakteriostatischen Kurve des INH muss jedoch diese Inhibition nur als mässig bezeichnet werden.

Enzym- Aktivität
%

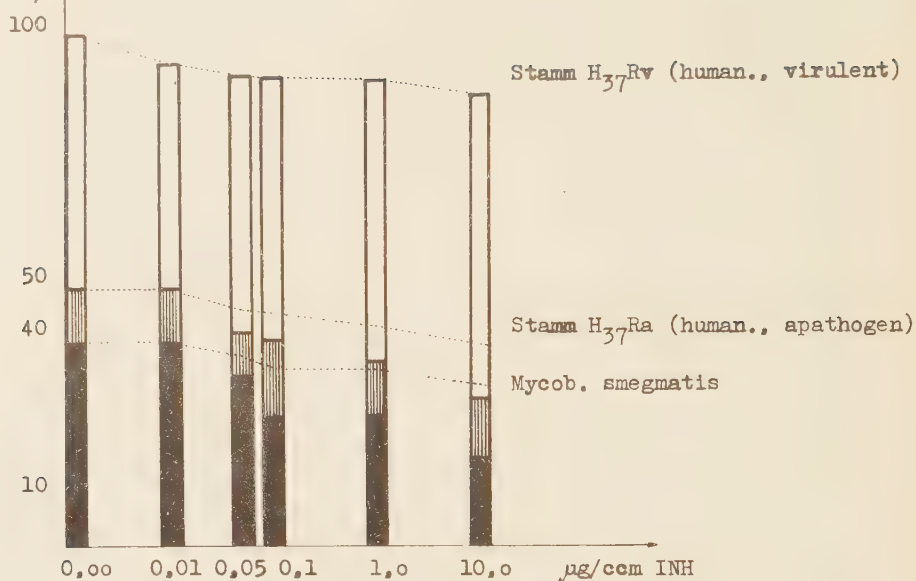


Fig.1. Einfluss des Isoniazids auf die alkalische Phosphatase lebender Mykobakterien. Das Diagramm zeigt eine mäßige Herabsetzung der Phosphatase-Aktivität.

Tabelle No. 3. (Phosphatase)

Versuchsanordn.	K o n t r o l l e n					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Suspensionen von Mykob.	d.Kochen abgetötet ⁺	d. Kochen abgetötet ⁺	+	+	0	0
Pufferlösung	+	+	+	+	+	+
INH 100 µg/ccm	0	0	+	+	+	+
Substrat Na-Glycerophosphat	0	+	0	+	0	+

	V e r s u c h			
	1.	2.	3.	4.
Suspens.	lebend +	lebend +	lebend +	lebend +
Pufferlös.	+	+	+	+
INH	0	0	+	+
Substrat	0	+	0	+

c) Einfluss von INH auf das Reduktasensystem (Delong, Ledlova, Palka, Rohan, 1955)

Die Reduktion von Tellur- (oder Selen-) salzen in elementares Tellur (oder Selen) durch Bakterien ist seit Jahrzehnten bekannt und kann sehr eindrucksvoll durch den sog. Tellurit- (oder Selenit)-Test auch bei den meisten Mykobakterien demonstriert werden. Seit der Entdeckung der Reaktion durch GOSIQ zu Beginn des Jahrhunderts, befassten sich mehrere Autoren mit dem Tellurit-Test von Mykobakterien. Der positive Tellurit-Test äußert sich in einem Schwarzwurden der Kolonien.

Mit Hilfe elektronen-mikroskopischer Beobachtungen stellten wir (Rohan und Rosenberg, 1950) fest, dass das durch Reduktion entstandene elementare Tellur bei manchen Stämmen, je nach dem Typus und Alter, im mikrobiellen Protoplasma diffus verteilt ist, oder an die Oberfläche der Bakterienhülle in Kristallform adsorbiert ist. Es steht heute fest, dass die intravitale Fähigkeit, Tellur-Salze in elementares Tellur zu reduzieren, der Tätigkeit eines intrabakteriellen Reduktasen-Systems zuzuschreiben ist. Trotz aller Bemühung blieb die chemische Natur dieser Enzyme unaufgeklärt.

Die Aktivität der Oxydo-Reduktasen ist mit den Respirationsvorgängen in Mykobakterien eng verknüpft und ziemlich empfindlich gegen keimtötende Lösungen. Auch für das Studium der Einflüsse ver-

schiedener, antituberkulotisch wirksamer Stoffe auf die Atmung von Mykobakterien scheinen die Oxydo-Reduktasen geeignet. Viele Autoren sehen sogar in der Hemmung des Tellurit-Testes (bei B.K.) durch eine Substanz einen Wegweiser beim Suchen nach neuen Antituberkulotica. Sie empfahlen diesen Test oft als Orientierungsversuch im Zusammenhang mit antituberkulös wirksamen Stoffen.

Zum Studium des Einflusses von INH auf mykobakterielle Reduktasen benützten wir den Tellurit-Test, der keine wesentliche Veränderung des pH in unserer Versuchsanordnung zur Folge hatte.

Versuchsanordnung (in bakteriellen Dilutionsreihen)

Tabelle Nr. 4.

Kontrollen	1.	2.	3.	4.	Versuch
Suspensionen von Mykob.	d. Kochen abgetötet +	0	lebend +	lebend +	lebende Mykobakt. Dilutionsreihen 1 : 2 bis 1 : 128
INH	+	100 $\mu\text{g}/\text{ccm}$ +	+	0	0,01-100 $\mu\text{g}/\text{ccm}$ +
Kalium Tellurit (6 o/oo Lösung)	+	+	0	+	+

Die Bakterienmenge wurde als Trockengewicht bestimmt. Die Ergebnisse des Tellurit-Testes wurden nach 48 - 72 - 128 Stunden, sowie auch nach 7 - 11 - 14 und 28 Tagen abgelesen. Je nach Intensität der Reduktion verfärbte das Tellur die sedimentierten Bakterienaufschwemmungen gelbgrau, dunkelbraun bis tiefschwarz, Diese subjektive, qualitative Beurteilung der Verfärbung von bakteriellen Suspensionen wurde durch kolorimetrische Telluritbestimmungen ergänzt. INH wurde in Konzentrationen von 0,01 bis 100,0 $\mu\text{g}/\text{ccm}$ den Suspensionen beigegeben. Die Versuche wurden mit den Stämmen H/37/Rv, H/37/Ra, Mycob. smegmatis, Mycob. phlei, M. tbc.-Typus bovinus (KS) und BCG durchgeführt. Die drei letzten waren langsam wachsende Kulturen und ergaben einen negativen Tellurit-Test, was als eine übliche Variation dieser Reduktasen-Probe angesehen werden kann. Die biologische Aktivität war bei derselben INH-Konzentration weitgehend von der Bakterienmenge abhängig und kommt nicht nur im Wachstum, sondern auch in einer verschiedenen Enzymproduktion zum Ausdruck. Die Empfindlichkeit des Wachstums aller Stämme nahm mit steigender Bakterien-Verdünnung zu.

Wir konnten eine deutliche Aktivierung des Reduktasen-Systems lebender Mykobakterien durch INH feststellen. Dies trifft selbstverständlich nur für jene Stämme zu, die einen positiven Test aufwiesen. Mit zunehmender Konzentration von INH steigerte sich auch die Stimulation des Tellurit-Testes.

i) Einfluss von INH auf das System der Urease.

Das in der Tier- und Pflanzenwelt sehr verbreitete Enzym, die Urease, wurde in Mykobakterien durch SOEHNGEN knapp vor dem ersten Weltkrieg entdeckt. Es handelt sich um ein sehr anpassungsfähiges Ferment, das sich unter gewissen Umständen am bakteriellen Eiweiss-Stoffwechsel beteiligt. Es spaltet Harnstoff in Kohlendioxyd und Ammoniak; letzteres kann von Mykobakterien als Baustein zur Proteinsynthese verwendet werden. Diese rege Ureaseaktivität gehört zu den charakteristischen biochemischen Merkmalen von Mykobakterien. Die Intensität der Ammoniakbildung ist nicht nur von der Bakterienmenge, sondern auch vom jeweiligen Alter der Kultur abhängig. Das Wirkungsprinzip der Urease ist in den SH-Gruppen zu suchen (Bersin, 1951).

Die Urease-Aktivität stellten wir in mykobakteriellen Verdünnungsreihen, sowie auch mit Hilfe der Titrationsmethode fest. Zu bakteriellen Suspensionen wurden womöglich junge Kulturen verwendet, da diese eine hohe Fermenttätigkeit aufweisen. Bei tuberkulösen Stämmen trifft dies im Alter von 30 bis 40 Tagen, bei saprophytischen Mykobakterien schon um den 10. Tag zu. Die Bakterienmenge wurde als Trockengewicht bestimmt. Die bakteriellen Suspensionen wurden in redestilliertem Wasser zubereitet und während zwei Stunden bei 37° C vorgewärmt. Nachher wurden sie in ein synthetisches Milieu, bestehend aus einer Phosphat-Pufferlösung, einer 0,2 % Phenolrot-Lösung (als Indikator für die Dilutionsreihenmethode) und einer 20 % Harnstofflösung versetzt. Das pH dieses Gemisches betrug 6,8 und wurde durch INH selbst bei 30 Inkubationstagen nicht verändert. Bei der Titrations-Methode wurde die Ammoniakmenge durch den Verbrauch von 0,1 n HCl ausgedrückt. INH wurde in Konzentrationen von 0,1 bis 100,0 µg/ccm beigegeben. Der Versuch wurde mit den humanen Stämmen H/37/Rv, H/37/Ra, mit dem Typus bovinus, Mycob. smegmatis und Mycob. phlei durchgeführt (Vodička, Rohan, 1955).

Mit beiden Methoden stellten wir eine signifikante Herabsetzung der Urease-Aktivität bei allen angewandten Stämmen von Mykobakterien, durch Einwirkung von INH fest. Der Inhibitionseffekt verstärkt sich mit steigender Konzentration von INH. Die bakteriologische Reinheit der Kulturen wurde fortlaufend mikroskopisch kontrolliert.

Bakterien-
Dilutions-
Reihen

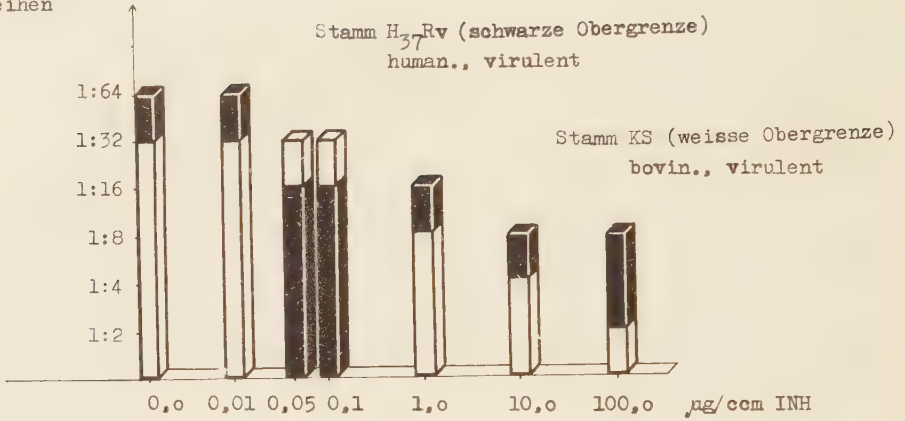


Fig. 2. Einwirkung von INH auf das Ureasen-System lebender pathogener Mykobakterien. Das Diagramm zeigt eine Herabsetzung der Urease-Aktivität.

Bakterien-
Dilutions-
Reihen

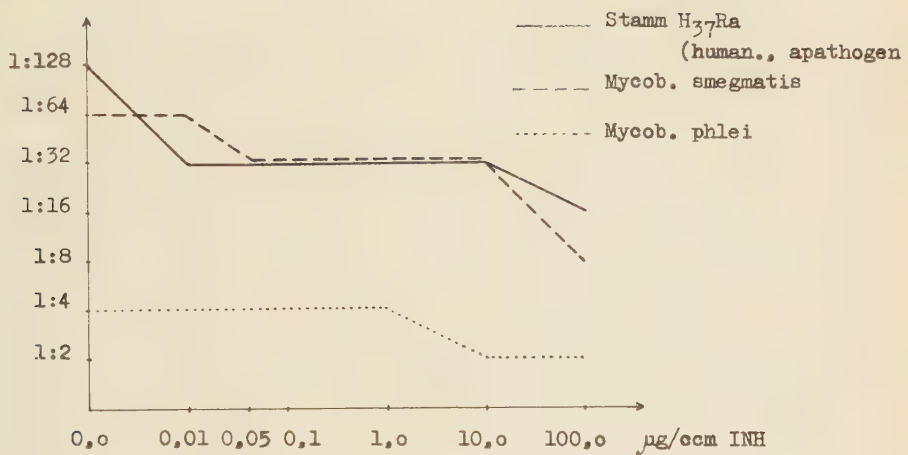


Fig. 3. Einwirkung von INH auf das Urease-System lebender apathogener Mykobakterien. Aus dem Diagramm ist eine Herabsetzung der Urease-Aktivität ersichtlich.

e) INH und Katalase

Die seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts bekannte Katalase ist nach Theorell eine spezielle Hydro-Peroxydase, die Wasserstoffperoxyd (H_2O_2) als Substrat benützt. Das Enzym vermag das H_2O_2 zu spalten oder mit diesem Additionsverbindungen zu bilden. Es enthält Hämine und dreiwertiges Eisen. Mit dem Studium von mykobakteriellen Katalasen befasste sich eingehend Uecker (1955). Die physiologische Funktion der Katalase ist nicht eindeutig geklärt. Ausser der wahrscheinlich seltenen Schutzwirkung gegen toxische Einflüsse von H_2O_2 kommen vor allem Oxydationen in Gegenwart von H_2O_2 in Frage. Uecker (1955) erwähnt auch die Möglichkeit, dass Hydroperoxydasen gegen bakterielle Toxine wirksam sein könnten.

Die Katalase wurde auch in Mykobakterien vorgefunden; am meisten katalase-aktiv sind saprophytäre Stämme und Lepra-Bacillen, weniger aviäre- und Kaltblüter-BK, am meisten humane und bovine Tuberkelbacillen. Schnell wachsende Stämme haben einen viel höheren Katalase-Gehalt als langsam wachsende. Auf die Bedeutung der Mykobakterien-Katalasen machte Lembke aufmerksam, indem er auf den Verlust der Lebensfähigkeit durch eine Katalasen-Schädigung hinwies.

Das Studium der Katalase-Aktivität der Mykobakterien hat grosses Interesse erweckt seit es bekannt wurde, dass INH-resistente BK meistens einen geringeren, resp. keinen Katalasegehalt aufweisen (Middlebrook). Die Beziehungen zwischen der INH-Resistenz von BK und ihrer Virulenz war eines der Hauptthemen am phthiseologischen Weltkongress in New Delhi, im Januar 1957. Auf dieses Thema kann hier nicht näher eingegangen werden, wir versuchten jedoch, ein Diagramm jener Beziehungen herzustellen.

Polster (1953) sah bei einem virulenten BK-Stamm keine wesentliche Veränderung der Katalase-Aktivität nach INH. Uecker (1955) zeigte beim apathogenen Mykobakterienstamm 3H eine Katalase-Hemmung durch Isoniazid. Streptomycin, PAS und Sulfathiazol hatten nicht diese Wirkung. Die Herabsetzung der Katalase-Aktivität steigt mit der INH-Konzentration. Der Vorgang ist nicht an intakte Bakterienzellen gebunden, da zellfreie Enzymlösungen (die einen höheren Katalase-Gehalt haben) sogar eine stärkere Katalasehemmung durch INH aufwiesen. Der Inhibitionseffekt des Isoniazids für die mykobakterielle Katalase ist nicht spezifisch, denn Uecker fand eine Katalasehemmung nach INH auch bei B.coli und sogar bei kristalliner Gewebs-Katalase.

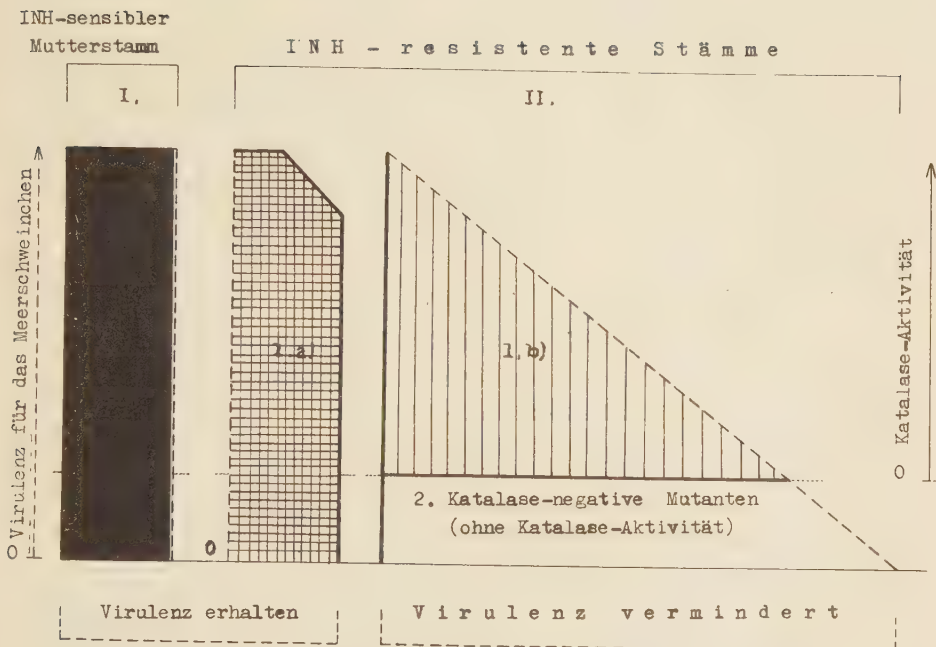


Fig.4. Beziehungen zwischen Katalase-Aktivität (Katalase-Gehalt) und der Virulenz INH-resistenter Tuberkelbacillen für das Meerschweinchen.



1. INH-sensibler Mutterstamm



1.a) Katalase-positive Mutanten. Katalase-Aktivität voll erhalten oder nur leicht geschwächt.



1.b) Katalase-positive Mutanten
Katalase-Aktivität wesentlich geschwächt



2. Katalase-negative Mutanten
(ohne Katalase-Aktivität)

Es soll nicht ausser Acht gelassen werden, dass lebende Zellen weitgehend imstande sind, je nach dem zu Verfügung stehenden Substrat, neue Fermente aufzubauen und zu neuer Tätigkeit anzuregen. Immunologische Vorgänge könnten somit zum Grossteil enzymologische Prozesse zur Grundlage haben. Bei denen käme den Proteinen eine wesentliche Bedeutung zu, da sämtliche spezifische, kolloidale Träger (sog. Apo-Fermente) in Enzymen aus hochmolekularen Proteinkörpern bestehen. Gegenüber älteren Anschauungen wird heute angenommen, dass erst gerade dieser spezifische und allein unwirksame Proteinanteil (Apo-Ferment) in Enzymen ihre Wirkungsgruppe (früher als Co-Ferment bezeichnet) zu einer enzymatischen Reaktionsfähigkeit aktiviert.

Die neu entstandenen Enzyme, sog. adaptive Fermente, wären hiermit in grossem Ausmasse für die Entwicklung humoraler und cellulärer Antikörper verantwortlich und wären daher an allergischen Phänomenen wesentlich beteiligt. Die Annahme enger Beziehungen der adaptiven Enzyme zur Allergie drängt sich auch deshalb auf, weil oft schon diese Allergene in Spuren starke Reaktionen hervorrufen können. Auch die Entstehung der Resistenz von Bakterienstämmen gegenüber Chemotherapeutica und Antibiotica liesse sich auf eine Bildung von adaptiven Enzymen zurückführen. Da jedoch zwischen einem Substrat in vitro (Nährsubstanz) und einem lebenden Substrat (Wirtsorganismus) grundsätzliche Unterschiede bestehen, überrascht es nicht, dass die bakteriologische Resistenz mit der klinischen nicht identisch sein muss. Dies trifft vor allem für die Tuberkulose zu.

Es ist naheliegend, dass körperfremde, chemische Substanzen einen mehr oder weniger starken Einfluss auf die vielseitigen Tätigkeiten von bakteriellen Enzymen, sowie auch auf die Aktivität von Fermenten eines Makroorganismus ausüben können. Dabei können mehrere Enzym-Systeme oder selektiv nur ein einziges Enzym in seiner Aktivität fördernd oder hemmend betroffen werden. In manchen Fällen betätigt sich die Substanz als Transportmetabolit bei Fermentvorgängen. Es ist eine ganze Reihe von Pharmaka bekannt, die ihren Heileffekt einer selektiven Beeinflussung eines gewissen Fermentsystems verdanken. Ein sehr aufschlussreiches Beispiel hierfür konnte bei der Aufklärung des Wirkungsmechanismus des 2,3-Dimerkaptopropanols (BAL) geliefert werden; diese hochwirkende Substanz vermag ein Ferment (Succinyldehydrogenase), das durch Einwirkung mancher Kampfgase oder Schwermetallgifte (z.B. Sublimat) in seiner Tätigkeit blockiert wurde, zu reaktivieren.

f) Übersicht der Einwirkung von Isoniazid auf enzymatische Systeme

Autor	Bakterienstamm	Enzym	Wirkung des INH
Zeller et al. (1952)	M. smegmatis	Diaminoxidase Guanidinoxidase	Inhibition "
Yamamoto (1954)	BCG BCG	Dehydrogenase Desulphydrase	" "
Uecker (nach Lembke 1953)	3H (human-avi- rulent) M-lacticola dito dito dito	Dehydrogenase Peptidase Phosphatase Lipase	0 0 0 0
Sakai, Ito (1954)	BCG	Katalase	Inhibition
Uecker (1955)	3H (human. avirul.)	Katalase	"
Polster (1953)	BK	Katalase	0
Vodička, De- long (1955)	BK M. smegmatis	Transaminase	0
Ružička, Skle- novsky (1955)	H37Rv; H37Ra	Lecithinase-C	Inhibition
Sklenovsky, DeLong, Rohan (1955)	H37Rv; H37Ra M. smegmatis, M. phlei	Phosphatase	"
Zaruba, Rohan (1955)	H37Rv; H37Ra M. bovinum M. smegmatis	Lipase	"
DeLong, Led- lova, Palka, Rohan (1955)	H37Rv; H37Ra M. smegmatis	Reduktase	Stimulation !
Vodička, Ro- han (1955)	H37Rv; H37Ra M. bovinum M. smegmatis M. phlei	Urease	Inhibition

E. Die Einwirkung des Isoniazids auf den Makroorganismus (Unspezifische Wirkungsmechanismen)

1. Allgemeines.

Nach der Einführung von chemotherapeutisch wirksamen Stoffen waren zahlreiche Forscher bemüht, die Wirkungsweise dieser Substanzen aufzuklären. Auf Grund klinischer Beobachtungen kam man zur Ansicht, dass das Eingreifen von Bakterio-*statica* nicht ausschliesslich auf einer direkten spezifischen antimikrobiellen Wirkung beruht, auch wenn diese als der Hauptvorgang und die Voraussetzung einer wirksamen Chemotherapie anzusehen ist. Es muss angenommen werden, dass jene Pharmaka einen tiefgreifenden Einfluss auf die Gewebe und die regulatorischen Vorgänge des Makroorganismus ausüben, von dem die therapeutische Wirksamkeit weitgehend abhängig ist. Dies gilt vor allem auch von Tuberkulostatika, deren zahlreiche Nebenwirkungen die erwähnte Ansicht bestätigen.

Das Eingreifen von antituberkulösen Substanzen in wichtige physiologische Vorgänge des Wirtsorganismus wird noch verständlicher, wenn wir an jene Medikamente denken, die keine bakteriostatische Tätigkeit entfalten, die aber trotzdem den tuberkulösen Prozess oft günstig zu beeinflussen vermögen. Als Beispiel sollen Prostigmin, Vitamin D₂ und Ca-Thiosulphat erwähnt werden. Der oft günstige Effekt dieser Substanzen ist als nicht spezifisch anzusehen und wird durch Beeinflussung von körpereigenen Regulationsmechanismen erklärt. Es handelt sich vor allem um ein Eingreifen in das Nervensystem, in endokrine Funktionen und in ihnen untergeordnete Vorgänge, besonders biokatalytische Prozesse in Geweben und damit auch in die gesamte Abwehrlage des Organismus.

2. Beziehungen zur Allergie.

a) Die Bedeutung der Allergie bei der Tuberkulose.

In der Pathogenese von Infektionskrankheiten spielen allergische und parallergische Vorgänge sowie auch die Bildung von Antikörpern und anderen Abwehrstoffen eine bedeutende Rolle. So erblickt man z.B. im Schwartzman'schen Phänomen die Ursache von Nekrosen und Einschmelzungen, die nicht selten in der Umgebung tuberkulöser Herde beobachtet werden. Ein ähnliches Phänomen liegt wahrscheinlich dem Aufflackern latenter Prozesse bei einer Reinfektion zugrunde. Auch ein Zerfall der

Herde und deren Dissemination nach Insolationen scheint auf Allergievorgängen zu beruhen. Nach neueren Ansichten wird der Tuberkel als ein bestimmter Ausdruck einer allergischen Entzündung aufgefasst.

Die Bedeutung der Allergie für chronische zyklische Infektionskrankheiten, besonders für die Tuberkulose, ist in steilem Anstieg begriffen, obzwar hier die entscheidenden Vorgänge nur schrittweise geklärt werden können. Die Tuberkulose wird als Gesamterkrankung des Organismus angesehen, wobei im klinischen Bilde eine mehr oder weniger ausgeprägte Organotropie manifest wird. Latente Infektionen sind sehr häufig, wobei lebende Tuberkelbacillen im Ruhezustand intracellulären Überwiegend in Mesenchymzellen) vorhanden sind. Die Tuberkulose-Infektion führt zu einem relativen Schutz vor Superinfektion, solange die Infektion besteht, was praktisch einer lebenslänglichen Immunität gleichkommt (Höring 1957). Demgegenüber bleibt eine Tuberkulin-Allergie, die durch Teilantigene künstlich erzeugt wird, nur vorübergehend vorhanden. Auch kann eine Tuberkulinallergie durch Desensibilisierung mit Tuberkulin künstlich vorübergehend negativ gemacht werden.

Die Eigenheiten der Tuberkulose erschweren eine eindeutige Interpretation der Hautallergie gegenüber Tuberkulin, zumal eine Abgrenzung latenter von manifesten Infektionen durch Hautallergie-Teste nicht möglich ist. Sie sind zu diagnostischen Zwecken nur beim Kinde verwertbar. Nach Höring (1957) besteht ein Zusammenhang zwischen dem intracellulären Aufenthalt der BK und der charakteristischen Art der Hautallergie (vom sogenannten Tuberkulintyp), zumindest bei der latenten Infektion. Vom praktischen Standpunkt aus wäre es wichtig, den Uebergang von einer latenten zur manifesten TB-Infektion zu erkennen. Jener wird jedoch von der Hautallergie nicht angezeigt, wodurch diese für die Beurteilung des Immunitätszustandes an Wert verliert. Die Hautallergie stimmt jedoch zeitlich mit der Infektionsimmunität überein (Höring 1957).

Diese angedeuteten, überaus komplizierten Wechselbeziehungen zwischen Allergie und Tuberkulose sollen veranschaulichen, dass ein medikamentöses Eingreifen die Geschehnisse noch mehr verwickeln muss und dass z.B. eine Chemotherapie die Deutung der Tuberkulin-Hautteste erschwert. Deshalb widersprechen sich die Beobachtungen der Tuberkulin-Allergie nach Ein-

wirkung von Isoniazid. Es sei dabei auch nicht zu vergessen, dass beim Auftreten von allergischen Phänomenen im Verlauf einer Tuberkulose deren Form und Entwicklungsstadium eine wichtige Rolle mitspielen.

b) Befunde der Tuberkulin-Empfindlichkeit nach INH.

Autor	Tuberkulin-Empfindlichkeit	Kommentar des Autors
Hewell, Suyemoto (1954)	herabgesetzt oder unverändert, teilweise erhöht	
Baroni (1952)	erhöht	
Baroni (1954)	erhöht	
Schuster (1954)	erhöht selten Abnahme	Erhöhung = Besserung des Prozesses. Abnahme = Verschlechterung oder Inaktivwerden des Prozesses
Robinson et al. (1955)	herabgesetzt oder unverändert unverändert	(Kinder)
Copaitich (1955)	erhöht unveränderte Anergie bei	(hält 3-4 Monate an, dann Abfall zu Anfangswerten) INH ist prognostisch ein ungünstiges Zeichen (bei Meningitis-Tbc)
Merino-Zu- marraga (1955)	unverändert Abnahme erhöht	(bei Normergie) (bei hyperergischen frischen infiltrat. Prozessen) (bei hyperergischen kavernösen Lungen-Tbc oder bei ausgedehnten anergischen kavernösen Lungen-Tbc)
Tumminello, Fron- doni (1955)	erhöht	(Kinder)

Monaldi (1952)	erhöht	(in den ersten 10 Tagen)
Guallar et al. (1952)	Abnahme	
Alberani (1952)	unverändert	
Morelli, Daddi	erhöht	(in den ersten 10 Tagen = initiale Immunitätskrise)
Scoccia (1955)	erhöht	schon nach wenigen Tagen
Boccadoro Santilli (1954)	unverändert	80 Rinder (intrapalpebrale Methode)

Aus diesen Befunden erscheint es unmöglich, eindeutige und verwertbare Rückschlüsse ziehen zu können. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass das anfängliche Ansteigen der Tuberkulin-Empfindlichkeit nach INH durch einen verstärkten Abbau der BK und eine vermehrte Freisetzung von Toxinen hervorgerufen wird. Baroni (1954) spricht von einer "Krisis des 3. Tages" als Reaktion auf grosse Mengen von BK-Antigenen, die eine Aenderung der allergischen Lage des Organismus bewirken. Die plötzliche Ueberschwemmung des Blutes mit diesen toxischen Produkten führt zum Auftreten dieser Substanzen auch im Urin. Selbst klinisch ist diese Reaktion oft stark ausgeprägt, besonders bei hochexsudativen Prozessen (Schuster 1954), bei Ueberdosierung von INH oder bei zu schneller Steigerung der Tagesdosis. Fust (1953) spricht von einem Vergleich mit der Herxheimer-Reaktion bei der Lues-Therapie.

Im Gegensatz zu den Befunden bei experimentellen Tuberkulosen, sind beim Menschen vorwiegend Erhöhungen der Tuberkulin-Empfindlichkeit im Laufe der Isoniazid-Therapie beschrieben worden.

Copaitich (1955) weist, auf Grund von Prüfung der Tuberkulinreaktion bei 60 Kranken mit tuberkulöser Meningitis, darauf hin, dass die Tuberkulinreaktion nach INH eine prognostische Bedeutung hat. Abfallende Werte bis zur Reaktionslosigkeit

keit entsprachen einem ungünstigen Krankheitsverlauf. Bei zunächst anergischen Patienten, die auf die INH-Behandlung günstig reagierten, wurde die Tuberkulinreaktion nach 2-6 Wochen Therapie positiv.

Die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin hält oft monatelang an und kehrt meist zu den Ausgangswerten zurück. Es soll hier daran erinnert werden, dass die Tuberkulin-Empfindlichkeit auch jahreszeitlichen Schwankungen ausgesetzt ist.

Merino-Zumarraga (1955) schliesst aus seinen Befunden, dass INH keinen direkten Einfluss auf die allergische Lage hat. Dennoch spricht er dem Verlauf der Tuberkulinreaktion unter INH-Behandlung eine prognostische Bedeutung zu und sieht in der Normalisierung der Tuberkulin-Teste einen günstigen Einfluss des Isoniazids.

Takahashi stellte fest, dass Tuberkulostatica (besonders INH und Streptomycin) den nekrotisierenden Einfluss von Tuberkulin auf die Gewebe verhindern.

Fust (1953) konnte zeigen, INH vermag in vitro und in vivo, Tuberkulin bis zu einem gewissen Grade zu inaktivieren. Der in vivo-Beweis wurde bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose erbracht. Auch bei experimenteller Meerschweinchen-Tbc wurde eine deutliche Herabsetzung der Tuberkulin-Empfindlichkeit nach INH bewiesen (Steenken und Wolinsky 1952). Die Befunde bei der tierexperimentellen Tbc stehen im Widerspruch zu einer erhöhten Tuberkulin-Empfindlichkeit nach INH bei der menschlichen Tuberkulose.

Baroni (1953) berichtet über parallele Erhöhung von Tuberkulin-Empfindlichkeit nach INH mit oft schweren klinischen Symptomen (Fieber, Hämoptysen, Vermehrung der Expektoration, Purpura usw.) als Ausdruck einer zunehmenden Allergisierung. Er konnte eine rapide Initialkrise und eine zweite nach der 3. Behandlungswoche feststellen. Die dabei im Urin ausgeschiedenen Proteasen betrachtet Baroni als ein Merkmal der Isoniazid-Wirksamkeit.

Giuliano und Mitt. (1954) sahen, auf Grund färberischer und morphologischer Untersuchungen der BK nach INH-Einwirkung, eine erhöhte Empfindlichkeit der BK gegenüber mechanischen Insulten als mögliche Erklärung für die immuno-allergische Initial-Krise der Isoniazid-Therapie.

c) Einfluss von INH auf andere allergische Phänomene.

aa) Der anaphylaktische Schock und INH.

Bussinello und Mitarbeiter (1954) berichten, dass der anaphylaktische Schock beim Meerschweinchen durch INH nicht verhütet wurde. Sie sehen auch ein verstärktes Auftreten des Phänomens von Sanarelli-Schwartzman beim Kaninchen nach INH.

Aus den Versuchen von Curiale und Tocco (1954) geht hervor, dass INH beim Meerschweinchen den Histamin-Schock nicht zu verhüten vermag.

Fust, Studer und Böhni (1952) sahen bei tuberkulösen Meerschweinchen, eine Isoniazid-Behandlung kann den Tuberkulin-Schock aufheben oder zumindest herabsetzen.

Wir konnten bei Meerschweinchen den Einfluss von INH auf den anaphylaktischen Schock eingehend studieren (Rohan, Sklenovsky, Delong, Záruba): Die Tiere bekamen 15 mg INH pro kg und Tag s.c., 7 Tage vor der Sensibilisierung und nachher bis zum Hervorrufen des Schocks. Dieser wurde bei 21 Versuchstieren und 21 Kontrolltieren nach 3-maliger Sensibilisierung mit humanem Serum (am 1. Tag: 0,15 ccm i.m., am 3. Tag: 0,15 ccm i.p., und am 5. Tag: 0,15 ccm i.c.) am 19. und 20. Tage hervorgerufen. Für die Beurteilung des Schocks war das Ueberleben oder der Tod der Tiere massgebend; bei den Überlebenden Versuchstieren wurde der Schweregrad des Schocks nach dem Temperatursturz beurteilt. So konnten wir feststellen, dass in unserer Versuchsanordnung INH keinen wesentlichen Gegenschock-Effekt hatte. Es wurde eher eine ungünstige Beeinflussung des anaphylaktischen Serum-Schocks beobachtet, wobei sich jedoch die Resultate als statistisch nicht signifikant erwiesen.

Abschliessend kann zu diesem Kapitel gesagt werden, dass INH den Verlauf des anaphylaktischen Schocks meistens eher ungünstig beeinflusst.

bb) Einfluss von INH auf "immunotoxische" Nierenentzündungen.

Die experimentelle klassische Glomerulonephritis wurde von Masugi an Kaninchen durch ein sog. nephrotoxisches Serum hervorgerufen. Dieses wird durch Immunisierung von Enten mit Ratten-Nierenbrei hergestellt. Die dabei entstehende allergische Nierenentzündung stimmt morphologisch, funktionell und klinisch mit einer akuten diffusen Glomerulonephritis beim Menschen auffallend überein. Pálka (1956) konnte in eingehenden Versu-

chen feststellen, dass INH das Bild der Glomerulonephritis von Masugi bei Kaninchen sowie auch das einer analogen Nierenschädigung bei Ratten ungünstig beeinflusst. Der Autor vertritt die Auffassung, dass es sich hier um ein lokalbedingtes Eingreifen von INH in den Verlauf jener immunotoxischen Nierenreaktion handelt. Jedenfalls ist dies ein weiterer Beweis des ungünstigen Einflusses von INH auf allergische Vorgänge.

3. Wirkung des INH auf einige die Abwehrlage des Organismus mitbestimmenden Teilfaktoren.

a) Phagocytose. Eines der bedeutsamsten Phänomene natürlicher Immunität ist die Phagocytose. Tuberkulostatica haben einen intensivierenden Einfluss auf die Phagocytose, was einer funktionellen Stimulierung des retikuloendothelialen Systems im weiteren Sinne zuzuschreiben ist. INH erreicht dabei nicht den Wirkungsgrad anderer antituberkulöser Substanzen. Baroni (1957) berichtet über Befunde von Gramazio, der während der INH-Medikation charakteristische und konstante Veränderungen des Opsonin-Indexes beobachtete. Copaitich (1955) fand eindeutige Zusammenhänge zwischen der Wirkkraft der Opsonine und dem klinischen Verlauf der Tuberkulose bei der INH-Therapie.

b) Beeinflussung einiger immunobiologischer Vorgänge durch INH.

Die Tuberkulose hat auch im immunobiologischen Sinne eine Sonderstellung unter den Infektionskrankheiten. Bei ihr verläuft die Antigen-Antikörper-Reaktion hauptsächlich cellulär. Die humorale Immunität scheint nur gering zu sein, oder sie ist mit den bisherigen serologischen Methoden nicht genug spezifisch. Wirksame Antikörper sind also bei der Tuberkulose auf ein Vorhandensein von lebenden Zellen gebunden. Es ist deshalb auch verständlich, warum BK, die sich zumeist in nekrobiotischen Herden befinden, nicht vollständig vernichtet werden. Das Verbleiben lebender Krankheitserreger stellt eine ständige Antigenquelle (F. Schmid, 1954) dar, wodurch ein ständiger Reiz zur Bildung von Antikörpern, die dann im Ueberschuss vorhanden sind, besteht. So kommt es zu einer Sensibilisierung des Organismus und zu einer mehr oder weniger schwankenden Abwehrlage bei der Tuberkulose.

Es ist wahrscheinlich, dass eine wirkliche Vernichtung von BK im menschlichen Körper zum grössten Teil auf immunobiologischem Wege vor sich geht, wobei es zu einer nicht näher

bekannten Antigen-Antikörper-Reaktion kommt (H. Schmidt). Da INH in therapeutischen Dosen keine eindeutig nachweisbaren tuberkulociden Eigenschaften und dabei eine enorme tuberkulostatische Aktivität hat, ist es von grossem praktischem und theoretischem Interesse, wie INH die Aeusserungen von immunobiologischen Vorgängen im tuberkulösen Organismus beeinflusst.

Wir konnten (Rohan, Sklenovsky, Delong, Zaruba) die Bildung von Antikörpern nach Applikation von bakteriellen Antigenen, unter INH-Einwirkung, serologisch verfolgen. a) Im ersten Versuch mit 19 Kaninchen erhielten 10 Tiere 7 Tage vor der Immunisierung 15 mg INH s.c. täglich. Vor der Immunisierung (die mit 0,1 ccm des diagnostischen H-Antigens von *S. typhi* s.c. dreimal durchgeführt wurde) war der Antikörper-Titer gleich null. Während des Versuches wurde viermal der Agglutinin-Titer mit der klassischen Vidal-Methode bestimmt. Es konnten bei der mit INH behandelten Gruppe durchwegs niedrigere Werte von Agglutininen festgestellt werden als bei Kontrolltieren. Der Unterschied nahm jedoch mit der zunehmenden Zeit der INH-Verabreichung ab. b) Im weiteren Versuch wurde bei 20 Kaninchen (davon 10 Kontrolltiere) das Komplementbindungsvermögen nach INH untersucht. Als Antigen wurde ein modifiziertes diagnostisches H-Antigen von *S. typhi* benutzt. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie unter a). Die Antikörperbestimmung erfolgte nach der klassischen Methode der Komplement-Deviation nach Bordet-Gengou. Auch hier konnte eine deutliche Herabsetzung des Antikörperspiegels nach INH, besonders zu Beginn des Versuches, festgestellt werden, die sich im späteren Verlauf ausgleicht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den meisten Beobachtungen anderer Autoren zu diesem Problem.

Autor	Beobachtung	Antikörper	Resultat	Anmerkung
Baroni (1952)	Mensch	Hämaggl. (M-D)*	Zunahme	
Baroni (1954)	"	Komplementbindung	Abnahme	
Magistretti, Scolari (1954)	"		Abnahme	
Giuliano et al. (1954)	"	Hämaggl. (M-D)	Zunahme	Extrakte aus INH-behandelten BK.
Sasanuma (1953)	"	Komplementbindung Präcipitine	Abnahme oder unverändert Abnahme oder Zunahme	
Copaitich et al. (1955)	"	Komplementbindung	Zunahme, später Abnahme	(Meningitis)
Andreoni, Cervini (1952)	"	Komplementbindung	rapider Sturz langsames Ansteigen	nach 16 Tagen; nach 32 Tagen
Daddi (1952)	"	Komplementbindung	Abnahme langsames Ansteigen	nach Beginn; nach 20 Tagen
Cattaneo, Madriani	"	Antikörper und spezifische Abwehrproteasen	Abnahme langsames Ansteigen	erste 14 Tage; nach 15-30 Tagen
Seri, Fehérvari (1955)	Kaninchen	H- und O-Antikörper Hämaggl. (M-D)	Abnahme	
Raimundo et al. (1953)	"	Komplementbindung Agglutination	unverändert Zunahme	
Rohan, Sklenovsky, De-long, Zaruba	"	Agglutination (Vidal) Komplementbindung	Abnahme Abnahme	

Nach dem heutigen Stand der Ansichten werden die Serum-Antikörper als nicht sehr bedeutende Abwehrfaktoren gegen die Tbc-Infektion betrachtet. Trotzdem wurde diesem Problem viel Aufmerksamkeit gewidmet. Dasselbe gilt auch von der Antikörperbildung unter Einwirkung von Antibiotica und Chemotherapeutica.

Baroni (1954) weist darauf hin, dass die Abnahme des Antikörper-Titers nach INH mit dem Sturz von γ -Globulinen und Anstieg der α - und β -Globuline im Serum parallel einhergeht; zur selben Zeit können im Urin auch tuberkulinähnliche Substanzen nachgewiesen werden, die vermutlich aus einem vermehrten BK-Abbau nach INH stammen.

Auch Magistretti und Scolari (1954) machen auf die Beziehungen zwischen einem initialen Absinken der zirkulierenden

* Hämaggl. (M-D) = Hämagglutinations-Reaktion nach Middlebrook und Dubos.

Antikörper und den Verschiebungen der Serumeiweiss-Fractionen nach INH aufmerksam.

Seri und Fehérvari (1955) sehen in der Antikörperabnahme nach INH bei Kaninchen eine organotrope (vielleicht neurohormonale) Wirkung des Isoniazids.

Zu den experimentellen Ergebnissen von Raimundo et al. (1953) soll bemerkt werden, dass das Komplementbindungsvermögen bei nicht vaccinierten Tieren durch INH keine Veränderung erfahren hat; eine Abnahme dieser Antikörper nach der Vaccination konnte durch INH verhindert werden. Das Agglutinationsvermögen des Blutes war bei den vaccinierten Tieren nach INH stärker ausgeprägt als bei Kontroll-Tieren.

Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen kann geschlossen werden, dass INH in therapeutischen Dosen im Tierversuch keine Stimulationswirkung auf die Bildung von serologisch nachweisbaren Antikörpern ausübt; es kann eher eine Tendenz zu verminderten Werten dieser Antikörper verzeichnet werden. Dieses Verhalten des Isoniazids steht in einem Gegensatz zu analogen Befunden bei Streptomycin, PAS und Conteben, die eher eine Steigerung der humoralen Antikörperbildung zur Folge haben.

4. INH und das Nervensystem.

Die häufigsten Komplikationen der INH-Therapie betreffen das zentrale und periphere Nervensystem. In einer Zusammenstellung von Fust (1953), in der von 2310 Patienten bei 1/5 Nebenerscheinungen auftraten, wurde die Hälfte davon am Nervensystem registriert. Toxikologische Studien und Beobachtungen von Suiciden mit Isoniazid bewiesen seine klare irritative Wirkung auf das Nervensystem. Diese kann durch Applikation von Barbituraten abgeschwächt werden. Auch Alterationen des Geisteszustandes wurden beschrieben; hingegen liegen Berichte vor (Hunt 1953), nach denen INH keinen Einfluss auf den Geisteszustand bei tuberkulösen Geisteskranken hatte oder sogar günstig wirkte (Krieser et al., 1953).

Am häufigsten wurden folgende neurologisch-psychiatrische Nebenwirkungen im Verlauf von INH-Applikationen verzeichnet:

Schmerzen (Kopf, Rücken, Knochen, Gelenke), Benommenheit, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit oder Schlafsucht, Schwächegefühl bis Abgeschlagenheit, motorische Unruhe, Muskelzuckungen, Hyper-

reflexie, Krämpfe bis zum Status epilepticus (mit Koma), Augenflimmern, Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Trismus, Störung der Assoziation, retrograde Amnesie, Sprachstörungen, Erregungszustände bis zu tobsüchtigen Psychosen, Depressionen und schliesslich periphere Mono- oder Poly-Neuritiden. Alle Nebenwirkungen kommen umso häufiger und ausgeprägter vor, je höher die Einzel- und Gesamt-Dosen vor INH sind. Es ist auch bemerkenswert, dass sich die INH-Verträglichkeit nach Alkohol, Irgapyrin, Pyramidon, Cardiazol, Coramin und anderen zentral angreifender Substanzen durch irritative Additionswirkung verschlechtert (Simon 1953). Bei Epilepsie ist INH wegen Gefahr eines Status epilepticus kontraindiziert.

Katona (1955) löste bei Hunden durch INH (75 mg/kg, s.c.) tonisch-klonische Krämpfe aus, die nach kurzer Zeit den Tod verursachten. Im medikamentösen Schlaf (mit Morphin-Narconumal) wurden die Krämpfe nach INH nicht manifest; das Hypnotikum verhinderte den Tod der Tiere, selbst wenn man es erst nach Auslösung der Krämpfe verabreichte.

Die Speicherung von INH im Gehirn erreicht erhebliche Grade. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass seine neurotrope Toxizität zum Ausdruck kommt. Skaja (1954) nimmt einen direkten Einfluss des INH auf das Zentralnervensystem an. Porot (1954) setzt eine INH-Wirkung über den Hypothalamus voraus, wobei der individuellen Praedisposition eine wesentliche Rolle zukommt. Hughes (1954) fand enge Beziehungen zwischen der toxischen INH-Neuritis und der Abbaufähigkeit des INH, die von Mensch zu Mensch individuell variiert. Toxische Erscheinungen am Nervensystem scheinen durch die INH-Spaltprodukte, besonders durch Ammoniak, verursacht zu sein.

Andererseits fanden Biehl und Vilter (1954) eine erhöhte Ausscheidung von Vitamin B₆ (Pyridoxin) im Urin, in regelmässiger Korrelation zur INH-Dosis. Für die Entstehung von peripheren Neuritiden nach INH wäre somit ein Vitamin-B₆-Defizit verantwortlich. Die INH-Neuritis ähnelt dem durch ein Antivitamin B₆ (Desoxypyridoxin) hervorgerufenen Nervenschaden. Eine rechtzeitige Applikation von Vitamin B₆ kann eine INH-Neuritis verhüten. Zbinden und Studer (1955) bestätigten im Tierversuch histologisch eine INH-Polyneuritis und deren Verhütung durch Vitamin B₆, wobei der therapeutische Wert viel geringer war, als der prophylaktische. Andere Vitamine der B-Gruppe haben nicht diese Schutz-

wirkung. Klinghardt u.a. (1954) sehen in der INH-Neuritis eine komplexe Vitamin B₆-Vitamin PP-Stoffwechselstörung; sie machen für die neurologischen Schädigungen eine Fehlernährung, besonders den Protein- und B-Vitamin-Mangel verantwortlich. Zbinden und Studer (1955) fanden eine Schutzwirkung gegen die INH-Polyneuritis, ausser in Vitamin B₆ auch im Pyridoxamin und im Pyridoxal-5-phosphat. Das letztgenannte Derivat des Vitamin B₆ wirkt als Koferment von Transaminasen; diese Enzyme sind an der Aminosäuren-Synthese (auch in Mykobakterien) wesentlich mitbeteiligt und sind somit für den Protein-Stoffwechsel von grosser Wichtigkeit. Somit ist ein Eingreifen von INH in Enzym-Systeme auch durch diese Befunde sichergestellt.

Einige Nebenerscheinungen nach Isoniazid, z.B. Polyphagie, Schlafbedürfnis, Euphorie usw. weisen auf ein Eingreifen des INH in vegetative Zentren des Diencephalon hin, wodurch die vegetative Lage beeinflusst wird. Viele Erscheinungen deuten auf eine Erhöhung des Sympathikus-Reizes durch INH hin, während nach längerer Applikationszeit eine günstigere vagotrope Reaktionslage zum Vorschein kommt (Michel 1953). Die ergotrope Wirkung bei Beginn der INH-Therapie scheint auch für die initiale Tuberkulinkrise mitverantwortlich zu sein. Scharnke (1953) betont die engen Zusammenhänge zwischen dem Erfolg einer INH-Therapie und der vegetativen Steuerung. Er erklärt das allmähliche Nachlassen der therapeutischen INH-Wirkung mit einer vegetativen Gegenregulation des Organismus, wodurch es von neuem zum Uebergewicht des Sympathikus kommt. Auch das Auftreten von Tachykardien zu Beginn oder im späteren Verlauf der INH-Medikation scheint auf einer ergotropen Wirkung des INH zu beruhen. Streptomycin und Conteben haben, im Gegensatz zu INH, eine trophotrope Wirkung, werden also zu vagomimetischen Substanzen gerechnet. Liener (1954) betont, das neurovegetative System hat eine wesentliche Bedeutung für die Hormonausschüttung aus dem HVL-MNR-System. Eine sympathikotone Reaktionslage führt zur Ausschüttung von ACTH und ähnlich ungünstig wirkender Hormone, was man durch Vagomimetica verhindern kann. Langdauernde INH-Applikationen können somit Stress hervorrufen. Bei vegetativen Dystonien kann INH normalisierend wirken oder die vegetative Reaktionslage verschlimmern, oder endlich auch Schwankungen verursachen. Jedenfalls ist der Organismus bemüht, durch Regulationsmechanismen und Antiregulationen, schädliche Funktionsstörungen auszugleichen.

Somit ist die vegetative Ausgangslage und die individuelle Steuerung des vegetativen Nerven-Tonus für die INH-Dosierung und die Behandlungsdauer von grosser Wichtigkeit. Eine eventuelle zusätzliche Verabreichung von **Vagomimetica** (z.B. Prostigmin) und eine antituberkulöse Kombinationstherapie mit INH soll, auch von diesem Gesichtspunkt aus, überlegt und begründet werden.

5. Beeinflussung endokriner Funktionen.

Pharmakodynamische Studien sowie auch klinische Beobachtungen zahlreicher Nebenwirkungen von INH weisen auf sein beachtliches Eingreifen in wichtige endokrine Funktionen hin. Im Zusammenhang mit der INH-Therapie wurden oft monosymptomatische Hormon-Dysregulationen oder pluriglanduläre Syndrome beschrieben. Schon die häufige Bulimie und eine oft übermässige Gewichtszunahme während der INH-Behandlung lassen einen Einfluss auf das diencephalo-endokrine System vermuten. Weitere Nebenerscheinungen der INH-Medikation, wenn sie auch nicht allzu oft zu sehen sind, ergänzen die erwähnten Vorstellungen. Es sind dies vor allem: Striae (besonders an den Nates, Oberschenkeln, Hüften, Hypogastrium, Oberarm und Mammae), Hypertrichosen, Haarausfall, Veränderungen der Fingernägel, cutis marmorata, Acne, Neigung zu extrakardialen und extrarenalen Oedemen, Verschlechterung der Stoffwechsellage bei Diabetes, Störungen des Pigment-Stoffwechsels, Amenorrhöen oder Meno- und Metrorrhagien, Impotenz, Nachlassen der Libido, Gynaekomastie, selten Diabetes. Auch mehr oder weniger ausgeprägte Cushing-Syndrome wurden beschrieben. Alle Nebenerscheinungen sind fast immer reversibel.

Radenbach et al. (1954) berichten, die Veränderungen der endokrinen Funktionen sind besonders dann auffallend, wenn es zu einer deutlichen klinischen Besserung kommt. Beyer (1954) betont das spontane Zurückgehen dieses Cushing-Syndroms, in seiner Beobachtung erst 9 Monate nach dem Absetzen des INH. Michel (1953) sah bei 300 INH-Behandelten einen Diabetes und 9 Cushing-Syndrome; er betrachtete diese Nebenerscheinungen als Folge einer Stimulation des Diencephalo-Hypophysen-Nebennieren-Systems. Gleichzeitig registrierte er typische Störungen des KH-Stoffwechsels. Die Betroffenen waren ausschliesslich Patienten unter 30 Jahren mit Merkmalen eines Hypogenitalismus.

Auch die Schilddrüse wird durch INH in ihrer Funktion beeinflusst. So wurden oft Hyperfunktionen mit Steigerungen des

Grundumsatzes beobachtet. Da manchmal ein darauffolgendes Absinken des Grundumsatzes zum Ausdruck kam, wurde hier eine Korrelationsstörung zwischen der Nebennierenrinde und der Schilddrüse (deren Antagonismus bekannt ist) zur Erklärung herangezogen. Besta et al. (1954) leisteten interessante experimentelle Beiträge mit eingehenden histologischen Studien zu dieser Frage. Aus diesen ist zu ersehen, die Tbc und das INH wirken stimulierend auf die Schilddrüse. Bei der mit INH behandelten Meerschweinchen-Tbc kommt es zu einer Summation dieser beiden Einflüsse. Angel et al. (1955) fanden hingegen bei in vitro Untersuchungen am überlebenden Schilddrüsengewebe eine deutliche thyreostatische Wirkung des Isoniazids bei einer molaren Konzentration von 10^{-3} ; bei schwächeren Konzentrationen war die Wirkung merklich herabgesetzt. Piacenza (1952) stellte bei einem Drittel seiner Patienten während der INH-Therapie eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse fest.

Freerksen fand bei Kaninchen einen höchst ungünstigen Einfluss hoher Dosen von Substanzen mit hormonaler Wirkung auf den Verlauf experimenteller Tbc. Eine gleichzeitige Verabreichung von INH änderte das Bild in dem Sinne, dass die Tuberkulose mit oder ohne Hormon-Gaben im wesentlichen denselben Ablauf zeigte.

Michel (1953) betont eine unspezifische Wirkung des INH auf das ganze diencephalo-hypophysäre System. Experimentelle Befunde lieferten den Beweis einer Aktivierung des Hypophysen-Vorderlappen-Nebennierenrinden-Systems (HVL-NNR) durch INH. Die Versuchsergebnisse sind nicht ganz einheitlich, da es durch die Einwirkung von INH in verschiedenen Stadien des Tbc-Stresses zu mannigfaltigen Äusserungen der gesamten Abwehrlage des Organismus kommen kann, wobei dem HVL-NNR-System nur eine Teilfunktion zugesprochen wird.

Durch die Wirkung des INH auf die Hypophyse wird auch der Zusammenhang mit Funktionsstörungen an den untergeordneten endokrinen Drüsen verständlicher. Dies gilt vor allem von der Beeinflussung des Kohle-Hydrat-Stoffwechsels sowie auch des Wasser- und Salzhaushaltes.

Objektiv wurde das Eingreifen von INH in das HVL-NNR-System einerseits durch Bestimmungen der Exretion von Nebennierenrinden-Hormonen, andererseits mit Hilfe des Thorn-Testes studiert. Radenbach et al. (1954) berichten über eine vermehrte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin als Ausdruck einer

vorübergehenden Hyperaktivität der Nebennierenrinde. Dieser Befund geht Hand in Hand mit einer Besserung der Tuberkulose. Das INH hat nach Radenbach et al. (1954) nur eine indirekte Wirkung auf die NNR-Funktion, d.h. über die Besserung der Tbc (bei der sonst oft NNR-Hypofunktionen vorkommen), wobei es zu einer überschüssigen NNR-Hormonbildung kommt. INH vermag die ungünstige Wirkung dieser Hormone auf die Tuberkulose zu verhindern. Koang et al. (1955) fanden nach INH im Urin eine erhöhte Phenol-Steroid-Ausscheidung. Schmidt (1953) berichtet über stark erniedrigte Werte von 17-Ketosteroiden im Harn bei frischen exsudativen Tuberkulosen; INH bewirkte ein Ansteigen dieser Werte parallel mit der Zunahme des Körpergewichtes (in Einzelfällen auf mehr als das Fünffache). Auch aus den Ergebnissen von Sklenovsky, De-long und Vodička (1955) bei experimenteller Tbc ist eine deutliche Steigerung der Glukokortikoid-Bildung ersichtlich. Weisz et al. (1954) fanden eine erhebliche Hypertrophie der Nebennieren, das Verschwinden von Vitamin C und lipoiden Substanzen aus der Nebenniere. Auch Veltman und Bahrs (1955) haben bei tuberkulösen Meerschweinchen nach INH-Therapie eine Gewichtszunahme der Nebennieren konstatiert; die Autoren schliessen dabei eine vorübergehende Stress-Wirkung von INH aus, da der Hyperkortizismus eindeutig nur nach langdauernder INH-Behandlung auftritt, was zeitlich mit der Erschöpfungsphase des Adaptations-Syndroms von Selye zusammenfällt. Aus histologischen und histochemischen Befunden wird gefolgert, dass eine zu lange INH-Medikation zur Erschöpfung der Nebennierenrinde führt.

Im Thorn-Test fanden Besta et al. einen deutlichen Sturz der Eosinophilen bei 70 % der Fälle. Sie erblickten darin eine mehr oder weniger ausgeprägte ACTH- oder cortisonähnliche Wirkung des INH. Nach Polese und Bonsignore (1953) ist die Blut-Eosinophilie in engem Zusammenhang mit der Schwere des Tbc-Prozesses; so weisen progressive und hochtoxische Tuberkulosen eine Eosinopenie auf, die dem Grade der Toxämie entspricht. Gut kompensierter Tbc-Prozesse haben eine normale Blut-Eosinophilie. Im Adrenalin-Thorn-Test bleibt bei den hochtoxischen Tuberkulosen eine weitere eosinopenische Reizantwort aus, bei den stationären Formen fehlt sie auch oder ist nur sehr gering. Im ersten Fall ist das Ausbleiben der Reaktion auf eine adreno-hypophysäre Insuffizienz zurückzuführen, im zweiten Fall ist es die Folge einer Erschöpfung der Nebennierenrinden-Reserven. Das INH bewirkt bei toxischen

Tuberkulosen eine Tendenz zur Normeosinophilie, die jedoch bei längerer Behandlung auf Ausgangswerte zurücksinkt; demgegenüber hat das INH bei inaktiven Tuberkulosen keinen Einfluss auf die übliche Norm-Eosinophilie. Schweiger (1953) untersuchte die INH-Wirkung auf das Diencephalo-HVL-NNR-System. 200 mg INH hatten nach vier Stunden eine ebenso starke Eosinopenie wie 0,3 ccm Adrenalinlösung zur Folge.

Da INH im Gehirn (besonders in der Hypophyse) und in endokrinen Drüsen gespeichert wird, wird eine unspezifische Beeinflussung des HVL-NNR-Systems durch INH sehr wahrscheinlich sein. Es bleibt dabei die Frage offen, ob INH als Stimulans einen direkten Einfluss auf die Nebenniere ausübt oder indirekt auf dem Wege Hypophyse-ACTH auf endokrine Funktionen wirkt.

Das Eingreifen des INH in das endokrine System erklärt zum grössten Teil die zu Beginn dieses Kapitels angeführten Nebenerscheinungen. Dem guten oder wenigstens vorübergehenden Erfolg der INH-Applikation bei einigen nichttuberkulösen Erkrankungen könnte eine Stimulation gewisser Fraktionen von Nebennierenrinden-Hormonen zugrunde liegen. Auch die Tatsache, dass INH oft bei Patienten mit INH-resistenten BK-Formen günstig wirkt und andererseits bei Kranken mit ungenügenden Abwehrkräften gewöhnlich versagt, kann teilweise durch unspezifische Einflüsse des INH auf neuro-endokrine Regulationsvorgänge erklärt werden.

6. Blutkreislauf und Durchblutung unter INH-Einwirkung.

Neurale und endokrine Regulationen sind der Blutzirkulation und damit auch der Durchblutung von Geweben übergeordnet. Der gesamte Metabolismus, vor allem der Wasser-, Salz- und Protein-Haushalt werden in jene Steuerungen einbezogen und beeinflussen indirekt die Herzleistung, den Blutdruck, den Vaskularisationszustand und schliesslich auch die Zusammensetzung aller biologischer Flüssigkeiten.

Der Einfluss von INH auf das kardio-vaskuläre System ist daher weitgehend vom Zustand der genannten Faktoren abhängig. Die neurovegetative Ausgangslage wirkt sich auch hier sehr markant aus, indem sie die Lichtung und den Tonus der Gefässe mitbestimmt. Diese zahlreichen Wechselbeziehungen erklären die verschiedenen Vaskularisations-Befunde während der Isoniazid-Medikation. Unter INH kann sich, nach Stura und Mannari (1954), eine

neurozirkulatorische Dystonie entwickeln, die sich in funktionellen Gefässveränderungen äussert und zu Hyperämien führt. Klüfen (1954) zeigte mit präzisen Messungen der Hauttemperatur, INH hat keinen Einfluss auf die Kapillaren und damit auf die Durchblutung. Kapl et al. (1953) haben in einigen Fällen von Durchblutungsstörungen nach INH Arteriospasmen oscillotographisch nachgewiesen. Klutke und Schöldgen (1955) fanden nach INH Kapillar-Vermehrungen, Beschleunigung des kapillären Blutstromes, Formänderung der Kapillaren, Hauttemperatur-Abnahme, Bradykardie und Blutdruckerhöhung. Sie deuten die Vorgänge im Sinne einer Normalisierung der Durchblutung und Oekonomisierung der Kreislauftätigkeit, infolge einer allgemeinen vegetativen Umsteuerung. Hyperämien nach INH wurden auch durch histo-pathologische Befunde bei Menschen und im Tierversuch bestätigt. Bonvino (1956) untersuchte die Vasoaktivität des INH im Tierversuch und fand eine leichte Erhöhung der Gefässreaktion gegenüber Adrenalin und eine deutliche Hemmung gegenüber Acetylcholin. EKG-Studien an INH-behandelten Patienten demonstrieren zum Teil: Abflachung oder Erhöhung der T-Zacke, biphasisches T, Depression der ST-Strecke und Aufspaltung des QRS-Komplexes. Im Tierversuch zeigte das EKG nach INH dieselben Veränderungen. Baroni (1952) sieht darin eine direkte Wirkung des INH auf die Herzmuskelfaser, Di Maria (1952) eine vagotone Reaktion mit coronaren Durchblutungsstörungen. Nach Condarelli besteht zugleich mit der Hypotension im grossen Kreislauf eine Hypertension im kleinen, was sich auf das chronisch infektgeschädigte Herz ungünstig auswirkt. Morelli (1952) führt die gelegentlichen Herzstörungen nach INH auf eine übermässige Tuberkulin-Wirkung infolge vermehrter Bacillenzerstörung zurück. Scalfi (1952) teilt diese Ansicht nicht und betrachtet die EKG-Befunde als Folge einer toxischen Wirkung des Isoniazids. Nach normalen Behandlungsdosen von INH waren die EKG-Veränderungen unkonstant und durchwegs reversibel. Höhere INH-Dosen führten zu schwereren Herzschädigungen mit definitiven EKG-Befunden. Die gegensätzlichen Befunde der Pulsfrequenzen sowie auch von Blutdruck-Erhöhlungen und Blutdruck-Verminderung, während der Isoniazid-Therapie, beruhen wahrscheinlich auf unterschiedlichen neurovegetativen Reaktionslagen.

. Weitere unspezifische Vorgänge bei der INH-Therapie.

Pathologisch-anatomische Befunde und Untersuchungen von Resektionspräparaten ergaben nach INH teilweise Veränderungen des TBC-Bildes. In Lungen wurden oft perifokale Blutungen aus erweiterten Kapillaren gefunden. Die Hyperämien der Alveolarsepten und Diapedesis-Blutungen stehen klinisch im Einklang mit gelegentlichen Hämoptysen. Zu weiteren auffallenden Erscheinungen nach INH gehören: ein Schwinden der perifokalen Entzündungen und der Epitheloidzellen, Tendenz zur Hyalinisierung von Nekrosen und von Granulationsgewebe. Die Kollagenbildung wird begünstigt, die Riesenzellen sind vermehrt und weisen einen Pleomorphismus auf. Um Kavernen bilden sich hämorrhagische Gefäßreaktionen, Fibroblasten dringen in die Verkäsungszone der Kavernen. Hyaline Sklerosen sind vor allem in Lymphknoten, der Milz und in Lungenherden zu finden. Manchmal ist eine ausgeprägte Tendenz zur Kolliquation von kaseösen Herden feststellbar. Im Gegensatz zum Streptomycin sieht man nach Isoniazid keine Veranlagung zu Fibrosierungen und Stenosen grosser Bronchien. Das Mesenchym wird nach INH aktiv und wird hostiocystenreich. Fust (1953) nimmt eine generelle Wirkung des INH auf das Mesenchym an; Nobile (1953) anerkennt ebenfalls diesen elektiven Einfluss des INH.

Während der INH-Therapie ist oft eine, wenn auch wenig intensive, Blutungsneigung zu verzeichnen. Die gelegentlichen Hämoptysen entsprechen den anatomischen Befunden. Die meisten Autoren bestreiten eine Änderung der Blut-Koagulations-Faktoren durch INH. Einige konstatierten eine herabgesetzte Kapillarresistenz nach Isoniazid, die sich durch kapillarabdichtende Mittel (Rutin) kompensieren lassen. Es wurden auch Karenzerscheinungen für die Blutungstendenz (z.B. Vitamin-C-Mangel) verantwortlich gemacht.

Das Blutbild wird durch INH nur unwesentlich beeinflusst. Lediglich nach längerer Verabreichung von höheren Dosen wurde eine vorübergehende Herabsetzung der Retikulocysten mit gleichzeitigem mässigen Ansteigen von Heinz'schen Körperchen beschrieben. Das Knochenmark verhält sich nach therapeutischen Dosen von Isoniazid normal.

Die Leber- und Nierenfunktionen weisen keine nennenswerten Veränderungen auf. Im Tierversuch werden nach höheren INH-Dosen Leberverfettungen konstatiert. Ikterus kommt selten vor und ist nicht schwerwiegend; es handelt sich dabei oft um einen voran-

gegangenen Leberschaden, der durch die INH-Medikation klinisch manifest wird. Die Leberfunktions-Teste nach INH stimmen mit den elektrophoretisch ermittelten Bluteiweiss-Fractionen überein. Die Resultate hängen mit dem klinischen Verlauf der TBC zusammen, wobei die Fractionen der Serum-Proteine eine Normalisierungs-Tendenz aufweisen. Die Aciditätswerte des Magensaftes werden durch INH in Einzelfällen herabgesetzt. Die Gestation verläuft unter INH-Medikation normal.

Eine günstige INH-Wirkung ist besonders bei Tbc-Prozessen zu erwarten, wo ein direkter Kontakt des Medikamentes mit den BK zustandekommen kann. Deshalb zeigt eine lokale INH-Kavernen-Behandlung (nach Monaldi) oft gute Erfolge; auch frische exsudative Tuberkulosen, frische Kavernen und Miliar-Tuberkulose sprechen gut an. Kaseose Herde neigen nicht selten unter INH zur Kolliquation. Bei Tuberkulomen ist daher eine INH-Behandlung wegen Einschmelzungsgefahr nicht zu empfehlen.

Das gute Allgemeinbefinden steht oft im Widerspruch zum objektiven Befund; dies ist ein Beweis für eine unspezifische Wirkung des INH auf den Makro-Organismus. Von ausserordentlichem Interesse ist die günstige Beeinflussung von Tbc-Meningitiden, bei welchen, dank der starken Diffusionsfähigkeit des INH durch die Blut-Liquor-Schranke, im Liquor hohe bakterio-statische Werte sogar nach peroraler Applikation erreicht werden.

Während der Isoniazid-Medikation sind therapeutische Phasen erkennbar: Zu Beginn kann es durch Übermässige Zerstörung von BK zu einer tuberkulinbedingten "Initialkrise" kommen. Die zweite "spezifische" Phase ist durch eine ausgedehnte Bakteriostase gekennzeichnet. Klinisch kommt es dabei zu einer gewissen Detoxikation des Organismus, woraus eine Besserung des Allgemeinbefindens resultiert; in dieser Phase wird der wesentlichste Teil der Heilvorgänge angeregt. In der folgenden "immunobiologischen" (unspezifischen) Phase kommen hauptsächlich unspezifische Wirkungen des INH auf die gesamte Abwehrlage des Organismus zur Geltung; sie sind für den weiteren klinischen Verlauf des TBC-Prozesses von ausschlaggebender Bedeutung.

F. Diskussion und Schlussfolgerungen .

Wir sind uns bewusst, dass eine eindeutige Interpretation der Wirkungsweise des INH, einer Substanz mit beträchtlicher biologischer Breiten- und Tiefenwirkung, auf grosse Schwierigkeiten stösst. Dazu kommt noch die wichtige Tatsache, dass sich die Wirkungsart in vitro von derjenigen im lebenden Organismus weitgehend unterscheidet. Im Tierversuch sind grosse Unterschiede der Ergebnisse zu finden, die auf artbedingten und individuell variierenden immunobiologischen Faktoren beruhen. Folglich sind dann auch die im Tierexperiment ermittelten Resultate auf ein analoges Geschehen im menschlichen Organismus gar nicht oder nur in geringem Masse übertragbar.

Ueber die Wirkungsweise des INH gibt es eine ganze Reihe von Theorien, die zum grössten Teil lediglich im Sinne einer Arbeitshypothese aufzufassen sind. Eine genaue Erfassung der Wechselwirkungen von Krankheitserreger, Wirtsorganismus und Medikament muss lückenhaft bleiben. Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse haben wir keine befriedigende Vorstellung über präzise Vorgänge der Antigen-Antikörper-Reaktionen und die nähere Beschaffenheit der Abwehr des Organismus gegenüber Krankheitserregern. Auch sind die Forschungen über wichtige Eigenschaften des Tuberkelbacillus, wie z.B. Grad der Virulenz, Säurefestigkeit, Empfindlichkeit, bzw. Resistenz gegenüber Antituberkulotica, nicht über ein Anfangsstadium gekommen.

Heubner äusserte sich einmal in dem Sinne, dass alle physiologischen Probleme im Grunde chemische Fragen darstellen. Diese hoffnungsvolle Vereinfachung trifft für den menschlichen Organismus nur in Teilfragen zu. Wir kennen noch immer nicht die prinzipiellen Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und den biologischen Wirkungen komplizierterer Pharmaka. Dies gilt auch für das Problem einer hochwirksamen Chemotherapie der Tuberkulose. Beim Isoniazid bestätigte sich von neuem (analog wie bei PAS), dass die maximale Anti-TBC-Wirkung durch die Aminogruppe in Para-Stellung erfolgt.

Einige Autoren erblicken die Ursache einer tuberkulostatischen Wirkung des INH in seiner Affinität zur Bildung von Komplexen mit biologisch wichtigen Metallen. Durch diese Bindung käme es zum Verlust der biokatalytischen Aktivität jener Elemente; ausserdem beteiligen sich Spurenmetalle als wesentliche Bestandteile von Co-Fermenten, die durch eine Komplexbildung des INH mit biologisch

aktiven Metallen unwirksam würden.

Das Wirkungsspektrum des INH beschränkt sich fast ausschliesslich auf Mykobakterien und kann daher in diesem Sinne als streng selektiv angesehen werden. Die beachtliche tuberkulostatische Aktivität des INH, die in vitro schon bei äusserst niedrigen Konzentrationen zum Ausdruck kommt, übertrifft in diesem Punkte alle bisher bekannten Antituberkulotica. Die Schädigung der BK durch Isoniazid ist mit morphologischen Zellveränderungen verbunden, die elektronen-mikroskopisch darstellbar sind. Wir fanden jedoch diese morphologischen Erscheinungen nach I N H wenig charakteristisch. Isoniazid entfaltet seine Hemmwirkung vorwiegend in der Vermehrungsphase des Tuberkelbacillus; es ist deshalb nicht angebracht, beim INH von einer Baktericidie zu sprechen. In vitro gelingt es zwar, bei genügender Konzentration und längerer Expositionszeit die BK abzutöten, doch ist dieser Wirkungstyp des INH in vivo (bei den üblichen therapeutischen Dosen) nicht wahrscheinlich.

Die Bindung mancher Chemotherapeutica an den Mikro-Organismus stellt eine wesentliche Phase ihrer Wirkung dar. Ein Studium dieses Vorganges ist auch für die Erfassung der Wirkungsweise von Antituberkulotica unumgänglich. Bei der Bindung des INH an die Bakterienzelle ist es nicht ganz klar, ob es sich lediglich um physikalisch-chemische Phänomene im Sinne von Adsorption, Diffusion usw. handelt, oder ob es gleichzeitig zu vorübergehenden Bindungen an aktive Gruppen des Tuberkelbacillus im chemischen Sinne kommt. Die Ergebnisse der Versuche mit radioaktivem Isoniazid, sowie auch der Studien von Synergismen und Antagonismen der INH-Wirkung lassen eher eine labile Bindung erkennen. Diese Labilität kann sich nachteilig auswirken, indem es zur Unterbrechung der bereits eingetretenen Bakteriostase kommen kann. Der relative Nachteil wird jedoch zum Teil durch ein starkes Diffusionsvermögen des INH in die Zellen ausgeglichen, das jenes anderer antituberkulöser Stoffe übertrifft. Dadurch kann das Isoniazid (als das einzige der bisher bekannten Antituberkulotica) sogar intrazellulär gelegene BK in den Geweben angreifen.

Sicher ist das Eingreifen des Isoniazids in enzymatische Systeme. Dies gilt nicht nur für die Fermente des Krankheitserregers, sondern auch in den Geweben. Die von uns gefundenen Enzym-Modifikationen nach INH in lebenden Mykobakterien genügen nicht,

um die ganze Wirkungsweise des Isoniazids auf den Mikroorganismus zu erfassen. Bemerkenswert ist dabei die paradoxe Stimulierung der Reduktasen durch INH. Wir setzen voraus, dass die präziseren INH-Wirkungsmechanismen im BK in einer Inaktivierung feinerer, weniger adaptiver Fermentsysteme liegen, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der bakteriellen Protein-Synthese.

Es ist auch anzunehmen, dass durch INH-Einwirkung atypische Enzyme entstehen können, die den mikrobiellen Stoffwechsel stören. Die Strukturähnlichkeit des INH mit einigen Metaboliten im BK, vor allem den Vitaminen B₆ und PP, lässt vermuten, dass INH geeignet ist, direkt am Metabolismus der BK teilzunehmen. Jene Vitamine kommen als Co-Fermente wichtiger mikrobieller Enzyme (z.B. bei Transaminasen, Dehydrasen usw.) vor. Somit können Verbindungen entstehen, die sich im BK den normalen Stoffwechselvorgängen chemisch sehr gut anpassen können, die jedoch physiologisch unwirksam sind und die normalen Metabolite nicht zu ersetzen vermögen. Isoniazid erweist sich daher im BK-Metabolismus nicht nur als vollständig wertlos, sondern wirkt sich für die Vitalität der BK störend und toxisch aus.

Die BK werden im Organismus durch INH derart modifiziert, dass sie den normalen Stoffwechselprodukten der Gewebe nicht genügend Widerstand leisten können. Sie werden durch Isoniazid in ihren basalen Zellfunktionen (Wachstum, Vermehrung usw.) geschädigt und metabolisch derart abgeschwächt, dass sie den Abwehrkräften besser zugänglich sind und damit unschädlich gemacht werden. Besonders durch einen deutlichen Stimulationseffekt auf die Phagocytose trägt das INH zur Vernichtung des Krankheitserregers bei. Somit bleibt es bei einer INH-Applikation zum grössten Teil den Abwehrkräften des Makro-Organismus überlassen, sich mit der Tuberkulose auseinanderzusetzen.

Andere Abwehrmechanismen werden durch INH bei weitem nicht so günstig beeinflusst wie die Phagocytose. Durch eine übermässige Zerstörung der BK kommt es nach INH oft zu einer initialen "Tuberkulin-Krise". Diese wird durch eine Ueberschwemmung des Organismus mit tuberkulinartigen Substanzen aus den zerstörten BK hervorgerufen und führt manchmal zu unerwünschten klinischen Nebenerscheinungen und Verschlechterungen des TBC-Befundes. Die erhöhte Empfindlichkeit im Tuberkulin-Test nach INH ist in diesem Sinne zu deuten. Allergische Phänomene werden durch Isoniazid meistens ungünstig beeinflusst. Nach einer INH-Verabreichung ändert sich die gesamte

Abwehrlage des Organismus. Vor allem kommt es gleich zu Beginn zu einem Absinken des Antikörper-Titers, das auch wir beobachten konnten. Der initiale Sturz der Serum-Antikörper-Werte nach INH muss noch keineswegs eine tatsächliche Schwächung der Abwehrkräfte im immunobiologischen Sinne bedeuten. Das plötzliche übermässige Freiwerden von Tbc-Antigenen führt wahrscheinlich zu ihrer Bindung durch die Antikörper-Reserve, sodass nachher eine vorübergehende Herabsetzung der Werte von serologisch nachweisbaren Antikörpern konstatiert wird.

Zu anderen Einflüssen des INH auf den Makro-Organismus gehört seine irritative Wirkung auf das Nervensystem. Es kommt relativ oft zu neurologisch-psychiatrischen Nebenerscheinungen, an deren Genese INH-Spaltprodukte, besonders Ammoniak, beteiligt zu sein scheinen. Barbiturate mildern die klinischen Symptome der INH-Nebenwirkungen am Zentral-Nervensystem. Bemerkenswert ist auch, dass durch Verabreichung von Vitamin B₆ periphere Neuritiden im Experiment und in Klinik verhütet werden können. Da das Vitamin B₆ und seine Derivate als Co-Fermente von lebenswichtigen Enzymen wirken, ist ein Eingreifen von INH in diese metabolischen Vorgänge sehr wahrscheinlich. Dies gilt vor allem von Transaminasen und anderen am Protein-Stoffwechsel beteiligten Fermenten.

Die neurovegetative Ausgangslage spielt bei der INH-Therapie eine wesentliche Rolle. Vegetative Zentren werden vom INH deutlich beeinflusst und damit auch das ganze diencephalo-hypophysäre System.

Sehr eindrucksvoll ist die Einwirkung des Isoniazids in das endokrine System. Es wurden nach INH allerlei monosymptomatische und pluriglanduläre Störungen beobachtet; sehr aufschlussreich sind in dieser Beziehung gelegentliche und reversible Cushing-Syndrome während der INH-Verabreichung. Das ganze Hypophysen-Nebennieren-System wird durch INH in geeigneten Phasen stimuliert. Hingegen kann eine I N H - Applikation Stress-Wirkung ausüben. Objektiv wurden nach INH erhöhte Steroid-Hormon-Ausscheidungen im Urin registriert, was einem zeitlich begrenzten Hyperkortizismus entsprach. Die Modifizierung des Thorn-Testes durch INH beweist das Eingreifen des Isoniazids in bedeutende Regulationsvorgänge im Organismus.

Ueber neuro-endokrine Steuerungen wird auch der gesamte Wasser- und Mineralstoffwechsel, sowie die Blutzirkulation und die Durchblutung der Gewebe durch INH beeinflusst. Der Kohlehydrat-Stoffwechsel wird unter INH-Einwirkung sehr labil.

Das pathologisch-anatomische Bild der TBC zeigt nach INH

einige Gewebsreaktionen, wobei Hyperämien, hyaline Sklerosen und Kollagenbildung vorherrschen. Auch klinisch wird eine Blutungsneigung konstatiert. Das Blutbild, die Leber- und Nierenfunktionen werden durch Isoniazid kaum verändert.

Bei einer Konfrontierung mit den drei Punkten, die wir in der Einleitung als Kriterien für wirksame Antituberkulotica anführten, hat sich Isoniazid folgendermassen bewährt: 1) INH ist in den üblichen therapeutischen Dosen (5 mg/kg) für den Organismus unschädlich; ein initiales Absinken der Serum-Antikörper braucht keineswegs mit einer Schwächung der Abwehrkräfte identisch zu sein. 2) INH schädigt in vivo die vitalen Funktionen des Tuberkelbacillus (Vermehrung, Wachstum, Metabolismus). 3) INH vermag unter gewissen Umständen die Heilvorgänge in den Geweben und allergische Zustände ungünstig zu beeinflussen; es kann gelegentlich auch Einschmelzung von TBC-Herden (z.B. Tuberkulomen) verursachen.

Bei der Gesamtbeurteilung kann vom Isoniazid gesagt werden, dass es sich als Antituberkuloticum bewährt. Die Voraussetzung hier für liegt jedoch in einer geeigneten Indikation, Dosierung, Applikationsart, Krankheitsphase, Behandlungsdauer, in einer optimalen Kombination mit andern antituberkulösen Substanzen und schliesslich auch in einer Berücksichtigung der Abwehrlage des Organismus, sowie eventueller Kontraindikationen und Nebenerscheinungen.

Die INH-Therapie lässt klinisch eindrucksvolle Phasen erkennen; diese können die gesamte Abwehrlage des Organismus umstimmen und damit auch den weiteren Verlauf des tuberkulösen Prozesses wesentlich beeinflussen.

G) Übersicht der Wirkungsmechanismen des Isoniazids.

1) Einfluss von INH auf den Krankheitserreger (Spezifische Wirkungen).

Gegenstand der Wirkungsweise, Angriffspunkt.	Nähere Bezeichnung	Einfluss von INH (Resultat)	Eventueller Mechanismus. Anmerkungen.
Struktur-chemisch	Hydrazin	Feine Struktur-	Aminogruppe in para-Stellung zum Pyridin-Stickstoff.
	Hydrazin	spezifität.	Hydrazonbildung durch Bindung aldehydischer Zwischenprodukte im BK-Metabolismus.
	N-Pol des Pyridins		Bindung mit freien Carboxygruppen im BK.
Bakteriologisch (BK)	Mykobakterien	elektive Bakteriostase	Eingriff in die Vermehrungsphase.
	Radioaktiver C 14.	Bindung	(nur INH-empfindliche Stämme)
	Subinhibente Dos. Morpholog.	Hormesis Änderungen	unbekannt (nicht spezifisch für INH)
Metabolismus BK	Spur-Metall	Komplexbildung	Wirkung auf enzymatischem Wege.
	Vitamin B ₆	Kompetition?	Metabolischer Antagonismus auf Grund der Strukturähnlichkeit.
	Brenztraubensäure	Antagonismus ?	Verbindung des INH mit Brenztraubensäure im intermediären Stoffwechsel.
	-	Allgemeine metabolische Schwächung des BK durch INH	
Wirkungstyp	Bakteriostase		In therapeutischen Dosen (Eingriff in die Vermehrungsphase; Ruhephase unbeeinflusst).
	Baktericidie		In vitro bei höheren Konzentrationen und langer Expositionszeit.
	Bakteriolyse ?		In vitro selten beobachtet. In vivo vielleicht zu Beginn der Therapie.
Enzyme des BK	Oxydase	Inhibition	(betrifft nicht alle Oxydasen)
	Katalase	Inhibition	
	Lecithinase	Inhibition	
	Lipase	Inhibition der Aktivität oder der Fermentbildung	
	Phosphatase	Inhibition "	" " " "
	Urease	Inhibition	Eingreifen in die Protein-Synthese
	Transaminase	Ø	" " " " "
	Reduktasen	Stimulation!	unbekannt

2) Eingreifen von INH in den Makroorganismus (Unspezifische Wirkungen).

Gegenstand der Wirkungsweise. Angriffspunkt.	Nähere Bezeichnung	Einfluss des INH (Resultat)	Eventueller Mechanismus Anmerkungen.
ALLERGIE	Tuberkulin-empfindlichkeit Anaphylaktischer Schock Immunotox. Nierenentzündungen	erhöht (zu Beginn) Verschlechterung Verschlechterung	Überschwämmung des Organismus mit Antigenen aus den zerstörten BK. Unbekannt. Vielleicht ein lokalbedingtes Phänomen.
- Durch INH werden allergische Zustände ungünstig beeinflusst.			
IMMUNO-BIOLOGISCHE FAKTOREN	Phagocytose Serologische Antikörper Serum-Protein-Fractionen	Stimulation Absinken Ansteigen der α -, β -Globuline Absinken der γ -Globuline	Aktivierung des Retikuloendothels. Muss keine Schwächung der Abwehrlage bedeuten; kann durch initiale Absättigung der freigewordenen BK-Antigene durch die Antikörper-Reserve erklärt werden. Wird als Normalisierungstendenz über den Einfluss auf die TBC-Infektion gedeutet.
NERVEN-SYSTEM	Zentrales peripheres vegetatives	Irritation Neuritiden (bei höheren Dosen) Meistens Sympathikus-Reiz (zu Beginn), im allgemeinen Umsteuerung der neurovegetativen Lage. Direkter Einfluss von INH auf vegetative Zentren. Neurovegetative Phänomene	Speicherung von Abbauprodukten des INH im Zentral-Nervensystem, z.B. von Ammoniak. Defizit von Vitamin B ₆ (und seiner Derivate)..
ENDO-KRINES SYSTEM	Schilddrüse (Diencephalo)-Hypophysen-Nebennierenrinden-System	Stimulation Aktivierung, gelegentliche endokrine Syndrome (Cushing usw.).	Korrelationsstörung zwischen Schilddrüse und Nebennieren-Rinde. Stimulation des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. Initialer Hyperkortizismus. Stress-Wirkung nach INH-Medikation möglich.
		Labilwerden des Kohlehydrat-Stoffwechsels, Modifikation des Wasser- und Mineral-Haushaltes. Erhöhte Keto-Steroidausscheidung im Urin. Veränderter Thorn-Test.	
BLUTKREISLAUF,	Blutdruck, Pulsfrequenz, EKG usw.	(bei höheren Dosen) Veränderung	Hängt von der neurovegetativen Ausgangslage ab.
ANATOMO-PATHOLOGISCH	Gewebsreaktionen	Hyperämie mit Hyaline Sklerosen, Kollagenbildung.	Blutungsneigung. (Kapillarresistenz-Verminderung)

H) Zusammenfassung.

Es wird an Hand von Literaturstudien und eigenen Beobachtungen versucht, ein Gesamtbild der wesentlichsten Wirkungsmechanismen des Isoniazids (INH) zu geben. Diese erweisen sich als ausserordentlich komplex.

Im Einzelnen wird auf die Einflüsse eingegangen, die INH auf den Tuberkelbacillus und seinen Metabolismus ausübt. Sie werden als spezifisch betrachtet.

Das Eingreifen des Isoniazids in regulatorische Vorgänge im Makroorganismus stellt eine weitere und ebenso wichtige Phase der INH-Wirkung dar. Neuro-endokrine Funktionen werden weitgehend angeregt und der gesamte Stoffwechsel betroffen. Diese Einflüsse werden als unspezifische angesehen.

Die Einwirkung des INH auf allergische Zustände und Reaktionen betrachten wir als einen ungünstigen Faktor. Die serologisch nachweisbaren Antikörper werden zu Beginn der Isoniazid-Applikation herabgesetzt. Diese relativen Nachteile werden durch die bisher höchste tuberkulostatische Fähigkeit und ein starkes Diffusionsvermögen ausgeglichen, welches dem INH erlaubt, selbst intracellulär gelegene Tuberkelbacillen anzugreifen.

Der Schwerpunkt des antimikrobiellen Wirkungsmechanismus des Isoniazids wird in den Enzymen des Tuberkelbacillus erblickt, woraus seine allgemeine metabolische Schwächung und der Verlust lebenswichtiger Zellfunktionen resultiert.

Das Endergebnis des Isoniazid-Effektes bei der Tuberkulose kommt durch die Abwehrkräfte des Makroorganismus zustande.

Bibliographie.

(Literaturabschluss: Januar 1957)

- ADAMSON C.A., GARLIND T., LAGERGREN B.: Isoniazid in the treatment of tuberculosis. Blood levels, acquired bacillary resistance. Acta path.scand.(Copenh.) 1954, 34, 563.
- ALBERANI A.: L'intradermoreazione all'Idrazide dell'Acido Isonicotinico e all'Idrazide dell'Acido Isonicotinico associato a tubercolina in soggetti trattati e non trattati. Riv.Pat.e Clin.Tbc. 1952, 25, 374; nach Zbl. 63, 379.
- ALBERT A., REES C.W.: The destruction of isonicotinic acid hydrazide in the presence of haemin. Biochem.J. 1955, 61, 128.
- ANDREONI G., CERVINI E.: Influenza dell'idrazide dell'acido isonicotinic sul potere battericida e sul potere complementare. Aggiorn.pediatr. 1952, 3, 349, nach Zbl. 62, 352.
- ANGELICO R., CALO A., D'AMORE A., MARIANI A., MARIANI-MARELLI O., SCANGA F.: Ricerche sull'idrazide dell'acido isonicotinic. Rc.Ist.super.Sanità. 1982, 15, 627; nach Zbl. 63, 316.
- ARONSON J.D., EHRlich S.L., FLAGG W.: Effects of isonicotinic acid derivatives on tubercle bacilli. Proc.Soc.Exp.Biol. Med. 1952, 80, 259.
- ATTILI L.: Variazioni tintoriali e morfologiche del bacillo di Koch durante il trattamento con l'idrazide dell'acido isonicotinic. Osp.magg.(Milano). 1953, 41, 209; nach Zbl. 65, 269.
- AVOGARO P., NADIN C.: Sulla genesi dei fenomeni emorragici in corso di trattamento con isoniaceide. Arch.Tisiol. 1954, 2, 457.
- BARCLAY W.R., EBERT R.H., KOCH-WESER D.: Mode of action of isoniazid. Am.Rev.Tbc. 1953, 67, 490; 1954, 70, 784.
- BARCLAY W.R., EBERT R.H., LEROY G.V., MANTHEI R.W. ROTH L.J.: Distribution and excretion of radioactive isoniazid in tuberculous patients. J.Amer.Med.Assoc. 1953, 151, 1384.
- BARONI V.: Expériences cliniques et de laboratoire avec l'H.I.N., Schweiz.Z.Tbk. 1952, 2, 283.
Risposta dell'organismo e del parassita alla terapia idrazinica. Minerva med. 1953, II, 1128.
- BEHRENS W., ROSENEMUND H.: Rimifon-Spiegel und Rimifon-Resistenz. Schweiz.Z.Tbk. 1953, 10, 333.
- BENSON W.M., STEFKO P.L., ROE M.D.: Pharmacologic and toxicologic observations on hydrazine derivatives of isonicotinic acid. Am.Rev.Tbc. 1952, 65, 376.
- BERBLINGER W.: Die tuberkulösen Gewebsreaktionen in den Lungen unter Rimifon-Behandlung. Acta Davosiana. 1952, 11, 1.
- BERENCSEI G., MANDI L., SCHNITZLER J.: Die Wirkung der medikamentösen Behandlung auf das pathologische Bild der Tuberkulose. Tbk.kérd. 1956, 2, 83; nach Zbl. 73, 96.
- BERG G.: Nebenwirkungen und Dosierung von Isoniazid. Beitr.Klin.Tbk. 1954, 110, 441.
- BERSIN Th.: Kurzes Lehrbuch der Enzymologie, Leipzig 1951.

- BESTA B., PANA C., LUCCHESI M., VALENTI S.: L'azione dell'idrazide isonicotinica a dosi terapeutiche nella cavia sana. *Ann. Ist. Forlanini*. 1954, 14, 151.
- BESTA B., DE SIMONI G., MORETTI E.: Modificazioni istologiche du ghiandole endocrine in animali da esperimento trattati con idrazide dell'acido isonicotinico. *Ann. Ist. Forlanini*. 1954, 14, 191, 197, 201.
- BEYER A.: Zur Frage endokriner Störungen unter der Behandlung mit Isonicotinsäurehydrazid. *Z. inn. Med.* 1954, 9, 909.
- BIEHL J.P., VILTER R.W.: Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *J. Amer. Med. Assoc.* 1954, 156, 1549.
- BIEHL J.P., VILTER R.W., BEALL F.C., KENNEDY C.E.: Effect of isoniazid on vitamin B₆ metabolism; its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 1954, 85, 389.
- BISETTI A., MATTEI S.: Azione di sostanze metilanti sul danno epatico da idrazide dell'acido isonicotinico nel coniglio. *Riv. Tbc.* 1955, 2, 594.
- BOCCADORO B., SANTILLI G.: Congr. Internat. di Med. Veterin., Torino. 1954. *Notiz. Ist. Vaccin. Antitbc.* 1955, 5, 11; nach *Zbl.* 69, 154.
- BÖHLKE E.: Elektronenmikroskopische Sputumuntersuchungen an Tuberkelbazillen bei Rimifonbehandlung. *Beitrag Klin. Tbk.* 1954, 111, 49.
- BÖNICKE R.: Untersuchungen über die antikatalytische Wirkung des Isoniazids bei Mycobakterien. *Z. Hyg.* 1956, 142, 347.
- BÖNICKE R., REIF W.: Enzymatische Inaktivierung von Isonicotinsäurehydrazid im menschlichen und tierischen Organismus. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 1953, 220, 321.
- BONVINO G.: Isoniazide e reattività vasale adrenalinica e acetilcolinica. *Ormonologia* 1956, 16, 75; nach *Zbl.* 73, 362.
- BRACCO M., PETRUCCIOLI L.: Fenomeni immunologici della tubercolosi polmonare alla luce della terapia con idrazide dell'acido isonicotinico. *Ann. Villaggio sanat. di Sondalo*. 1953, 1, 7.
- BRACCO M., RUBINO G.: Eliminazione urinaria dell'idrazide dell'acido isonicotinico. *Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol.* 1952, 7, 77; nach *Zbl.* 62, 269.
- BROMBERG Y.M., SALZBERGER M., BRUDERMAN L.: Placental transmission of isonicotinic acid hydrazide. *Gynaecologia (Basel)* 1955, 140, 141.
- UFFONI L., ABBO F.: Ricerche elettrocardiografiche sperimentali e cliniche e osservazioni sfigometriche durante trattamento con l'idrazide dell'acido isonicotinico. *Minerva pediatr.* (Torino) 1954, 6, 478.
- BÜNGER P., KRÜGER A., LASS A.: Untersuchungen über Resorption und Diffusion des Isonicotinsäurehydrazids. *Beitr. Klin. Tbk.* 1953, 108, 429.
- BÜNGER P., LASS A., MÜLLER G.: Untersuchungen über die Diffusion von Isonicotinsäurehydrazid in den Liquor Cerebrospinalis. *Dtsch. med. Wschr.* 1952, 1162.
- BUSSINELLO E., BAYOCCHI E., SORCINI G.: Sulla presunta azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico (INI) sullo shock anafilattico e sul fenomeno di SANARELLI-SHWARTZMAN. *Arch. Tisiol.* 1954, 2, 390.
- CANTELMO P.: Azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico sulla respirazione del Bacillo tubercolare. *Atti 8. Congr. naz. Microbiol.* 1952, 292; nach *Zbl.* 64, 32.
- CASATI G.: Eliminazione della vitamina C durante il trattamento con idrazide dell'acido isonicotinico. *Giorn. ital. Tbc.* 1954, 8, 326.

- CAVALLI-SFORZA L., SELLA F., BOLZONI-SALVINI C., De BARBIERI A.: Ricerche sperimentali sull'idrazide isonicotinica. Atti 8.Congr.naz.Micobiol. 1952, 288; nach Zbl. 64, 32.
- CHARLES F.: Ueber das Verhalten der Tuberkulome unter der Behandlung mit Isonicotinsäurehydrazid. Die Medizinische. 1953, 542.
- COPAITICH T.: Sul comportamento di alcuni immunirati nel corso della meningite tubercolare curata con isoniazide. Nota III. Potere opsonico. Aggiorn. pediatr. (Roma) 1955, 6, 133; nach Zbl. 70, 243.
- Cutireattività tubercolinica nella meningite tubercolare in corso di trattamento con isoniazide. Lotta Tbc. 1955, 25, 29.
- COPAITICH T., RICCI G., CASTELLANO G.: Sul comportamento di alcuni indici immunitari nel corso della meningite tubercolare curata con isoniazide. Nota I. Potere complementare. Aggiorn.pediatr. 1955, 6 31; nach Zbl. 71, 107.
- CURIALE G., TOCCO G.: Effetti dell'idrazide dell'acido isonicotinico sullo shock istaminico. (Ricerche sperimentali.) Riv.Siciliana Tbc.1954, 8, 264; nach Zbl. 69, 327.
- CURCI G.: Azione del trattamento con idracide isonicotinica e con streptomycina sul potere colliquativo della sostanza caseosa. Arch.Tisiol. 1953, 8, 206.
- CURCI G., Del TORRE L.: La tossicità acuta e cronica dell'idrazide isonicotinica associata all'acido glutammico. Arch.Tisiol. 1953, 8, 533.
- DADDI G.: Fenomeni biologici indotti dall'isonicotinylidrazide nei tubercolosi con essa curati. Atti Soc.lombarda Sci.med. e biol. 1952, 7, 66; nach Zbl.64,63.
- DELONG V., LEDLOVÁ V., PÁLKA J., ROHAN P.: Einfluss des INH auf die Reduktase lebender Mykobakterien. Acta Univ.Pal.Olom. VI., 1955, 7.
- DELONG V., Vodička Z., Sklenovský A., PÁLKA J.: Wissensch. Univ.-Konf., Sect. TBC, Olomouc 1955.
- De MARCO F., MIRAGLIA E.: Ricerche sperimentali sull'attività tossica e antibatterica del derivato piruvico dell'isoniazide. Arch.Tisiol. 1954, 9, 309.
- DENST J.: The surgical pathology of isoniazid-treated pulmonary tuberculosis. Am.Rev. Tbc. 1953, 68, 144.
- DOMAGK G.: OFFE H., SIEFKEN W.: Ein weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Tuberkulose. Dtsch.med. Wschr. 1952, 573.
- ELENDORF D.F.jr, Du MONT F., CAWTHON W.U., MUSCHENHEIM C., McDERMOTT W., Du BOIS R.: The absorption, distribution excretion and short-term toxicity of isonicotinic acid hydrazide in man. Am.Rev.Tbc. 1952, 65, 429.
- EMMERICH R., PETZOLD H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer Leberschädigung durch Rimifon, Klin.Wschr. 1952, 1081.
- ERLENMEYER H., FALLAB S., FRIJS B., ROTH W.: Metallionen und Resistenzbildung bei Tbc-Kulturen. Metallionen und biologische Wirkung. Helvetica Chimica Acta 1954, 37, 636.
- FICI V., BONSIGNORE G., MINAUDO G.: Il comportamento della reattività del sistema neurovegetativo dei tubercolotici polmonari nel corso della terapia con isoniazide. Riv. Siciliana Tbc. 1954, 8, 99; nach Zbl. 70, 235.

- FINKELDEY W.: Der Ablauf der experimentellen Meerschweinchen-Tb. unter dem Einfluss des Isonicotinylhydrazids. Z.Tbk. 1952, 101, 166.
- FISHER M.W.: The antagonism of the tuberculostatic action of isoniazid by hemin. Amer.Rev. Tbc. 1954, 69, 469.
Hemin as a growth factor for certain isoniazid-resistant strains of mycobacterium tuberculosis. Am.Rev.Tbc. 1954, 69, 797.
- FREERKSEN E.: Biologische Wirkungen des Isonicotinsäurehydrazids. Beitr. Klin. Tbk. 1953, 110, 97.
Tuberkuloseablauf und tuberkulostatische Therapie beim Versuchstier unter experimentell veränderten Bedingungen im inkretorischen Apparat. Beitr.Klin.Tbk. 1954, 112, 138.
- FUST B.: Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid (Rimifon). Bern 1953.
Orientierung über das Antituberculoticum Rimifon "Roche", Schweiz.med. Wschr. 1952, 33, 333.
Die Entstehungsgeschichte von Rimifon "Roche". Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1952, 58, 325.
Tuberkulin-Inaktivierung durch Rimifon. Schweiz.med.Wschr. 1953, 602.
- FUST B., BÖHNI E.: Sensibilität und Resistenz von Tuberkelbazillen gegenüber Rimifon. Schweiz.med.Wschr. 1953, 377.
- FUST B., STUDER A.: Ueber den Einfluss des Nicotylamids auf die Meerschweinchen-tuberkulose. Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. 1951, 14, 523.
Ueber die antituberkulöse Wirkung des Nicotylamids. Helv.Med.Acta 1951, 18, 449.
- FUST B., STUDER A., BÖHNI E.: Experimentelle Erfahrungen mit dem Antituberculoticum "Rimifon". Schweiz. Z. Tbk. 1952, 9, 226.
- FUST B., WERNSDORFER W. u. Mitt.: Erfahrungsbericht des Team der Gesellschaft Schweizerischer Tuberkuloseärzte zur klinischen Prüfung von Rimifon. Schweiz.Z.Tbk. 12, Suppl.1., 1955.
- GARATTINI S., LEONARDI A.: Ricerche sul meccanismo d'azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico (INI): suoi rapporti con l'acido piruvico dei micobatteri. Giorn.ital.Chemioter. 1954, 1, 281.
- GARATTINI S., MUSSINI E., PAOLETTI R.: Sulla possibilità di antagonizzare gli effetti tossici dell'isoniazide (INI). Giorn.ital.Chemioter. 1954, 1, 262.
- GIULIANO V., PETRUCCIOLI L., SCOLARI M.: Variazione indotte dall'isonicotilidrazide su alcune caratteristiche biochimiche e biologiche del bacillo di Koch. Ann.Villaggio sanat.di Sondalo. 1954, 2, 43.
- GROSS W.: Ein Beitrag zur cytostatischen Wirkung des Isonicotinsäurehydrazids (INH). Klin.Wschr 1956, 495.
- GRUNBERG E., SCHNITZER R.J.: Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis of mice. Quart. Bull. Sea View Hosp. 1952, 13, 3.
- GRUNDLAND J.: C.r.Acad.Sci. 1953, 236, 152 (zit. nach Fust 1953).
- GUALLAR-SEGARRA J., RIQUELME A.P., QUILES E.Mas.: Die Hemmwirkung des Isonicotinsäurehydrazids gegenüber der Tuberkulinreaktion. Rev.clin.españa 1952, 47, 235; nach Zbl. 63, 317.

- HAIZMANN R.: Bisherige Erfahrungen mit Isonicotinsäurehydrazid bei der Behandlung der Tuberkulose. Zbl.ges.TB-Forsch. 1953, 64, 105.
- HAMKE H., Le CLAIRE B.: Zur Frage der Leberschädigung durch Isonikotinsäurehydrazid unter besonderer Berücksichtigung des Serumweisbildes. Die Medizinische 1955, 1403.
- HANSEN K.: Allergie, Stuttgart 1957.
- HARTEL W.: Erste Erfahrungen mit Reazide bei experimenteller Tuberkulose. Schweiz.Z.Tbk. 1954, 11, 77.
- HEILMEYER L., SCHAICH W., BUCHEGGER G., KILCHLING H., Schmidt F., Walter A.: Vorläufiger Bericht über Isonikotinsäurehydrazid auf Grund experimenteller und klinischer Untersuchungen. Münch.med.Wschr. 1952, 1303.
- HEIN J., STEFANI H.: Die gewebliche Reaktion der Lungentuberkulose bei Isonikotinsäurehydrazid-Behandlung. Z.Tbk. 1952, 101, 180.
- HELLRIEGEL W., KRAUS R.: Ueber die zytostatische Wirkung des Isonicotinsäurehydrazids. Tuberkulosearzt. 1955, 2, 653.
- HEWELL B., SUYEMOTO D.: Tuberculin reactions of tuberculous patients on isoniazid therapy. A preliminary report. Am.Rev. Tbc. 1954, 69, 733.
- HORI M., HATTORI S.: Histochemical study on tuberculous lesion. Jap. J. Tbc. 1954, 2, 243; nach Zbl. 70, 22.
- HÖRING F.O.: Infektionskrankheiten und Allergie (siehe Hansen 1957).
- HUGHES H.B., BIEHL J.P., JONES A.P., SCHMIDT L.H.: Metabolism of Isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. Am.Rev.Tbc.1954,70,266
- HUNT B., WASSERSUG J.D.: Effects of isoniazid on patients with tuberculosis and mental illness. New.Engl.J.Med. 1953, 249, 1051; nach Zbl. 66, 78.
- IRSKENS K.J.: Isonicotinsäurehydrazid in der Behandlung der Diabetikertuberkulose. Beitr.Klin.Tbk. 1954, 112, 335.
- JANSEN H.: Kurzer Beitrag zur Frage Bakteriostase-Bactericidie des Isonikotinsäurehydrazids. Klin.Wschr. 1952, 829.
- KAPL R., OBRECHT V., RENOVANZ H.D.: Kritische Auswertung der Tbk-Behandlung mit Isonicotinsäurehydrazid. Beitr.Klin.Tbk. 1953, 109, 172.
- KATONA L.: Ueber die Abwehr des toxischen Effektes des Isonikotinsäurehydrazids (INH) durch medikamentösen Schlaf. Orv.Hetil. 1955, 911; nach Zbl.71,100.
- KESSLER L., GRÜN : Physikal. Verhandl. 1952, 3 (zit. nach Haizmann, 1953)
- KIMMIG J.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Hauttuberkulose. Z. Hautkrkh. 1953, 14, 69, 103.
- KLEE Ph.: Die Behandlung der Tuberkulose mit Neoteben. Dtsch.med.Wschr.1952, 77,578.
- KLINHARDT G.W., RADENBACH K.L., MROWKA S.: Neurologische Komplikationen bei der Tuberkulosebehandlung mit Isonicotinsäurehydrazid. Wien.med.Wachr.1954, 301
- KLÜKEN N.: Untersuchungen über die Beeinflussung des peripheren Gefäßsystems durch Isonicotinsäurehydrazid. Arch.f.Dermat. 1954, 197, 396.
- KLUTKE W., SCHÜLDGEN K.H.: Kapillare Veränderungen unter INH. Tuberkulosearzt 1955, 2, 277.

- KNOX R.: Haemin and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.
J.Gen.Microbiol. 1955, 12, 191.
- KNOX R., KING M.B., WOODROFFE R.C.: In vitro action of isoniazid on *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet 1952, 263, 854.
- KOANG N.K., HOU T.K., TCH'EN K.L., CHU T.H.: Gynecomastia during administration of INH (isonicotinic) for pulmonary tuberculosis. Chinese Med.J. 1955, 73, 214; nach Zbl. 71, 256.
- KOWALCIKOWA J.: Circulatory changes in human tuberculosis treated with isonicotinic acid hydrazide. Gruzlica 1954, 22, 833; nach Zbl. 69, 182.
Pathologisch-anatomisches Bild der Tbk. nach Behandlung mit Isonikotinsäurehydrazid. Polski Tygodnik Lek. 1953, 8, 1309; nach Zbl. 65, 178.
- KRÖBER K.H.: Purpura haemorrhagica als Nebenerscheinung bei der INH-Medikation. Tuberkulosearzt 1955, 9, 394.
- KRÜGER-THIEMER E.: Chemismus der INH-Spaltung durch Hämin. Naturw. 1955, 42, 47.
Chemie des Isoniazids. Borstel, Jahresbericht 1954/55, 192.
- KRÜGER-THIEMER E., KUHN R.B., LEMBKE A.: Die Hemmung von Mycobakterien durch Isonikotinsäurehydrazid. Klin.Wschr. 1952, 613.
- KRÜGER-THIEMER E., LEMBKE A.: Die Wirkung des INH auf die Zellmorphologie von Mykobakterien. Naturwiss. 1952, 39, 307.
- KUKLOVA-ŠTÚROVA B.: Chemotherapie der Tuberkulose. Rozhl.tbk. 1955, 15, 45
- KUNDRATITZ K.: (siehe: Hansen 1957)
- LAUR O.: Ueber die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels und Hypophysen-Nebennieren-Rindensystems durch INH. Beitr.Klin.Tbk. 1954, 111, 46.
- LEAÑO L.G.: Action de l'Isoniazide et de l'association Isoniazide-Streptomycine sur le bacille de Koch. Thèse, Genève 1955.
- LEMBKE A., KRÜGER-THIEMER E.: Literaturstudien zum Tuberkulose-Problem unter besonderer Berücksichtigung antituberkulöser Stoffe. Jena, 1952.
- LEMBKE A., KRÜGER-THIEMER E., KUHN R.B., UECKER W.: Ueber das Tuberkulosemittel Isonikotinsäurehydrazid. Kieler Milchw.Forsch.-ber. 1953, 5, 27, 179, 409.
Untersuchungen über die Isoniazidwirkung auf Mikroorganismen. Schweiz. Z.allg.Path. 1953, 16, 222.
- LÉVI-VALENSI A., MOLINA C., COHEN-ADAD., PATUREL G.: Troubles de la coagulation du sang chez les tuberculeux pulmonaires traités par l'INH. Semaine Hôp. 1954, 191.
- LIENER A.: Beitrag zur INH-Therapie und deren Nebenwirkung, Beitr. Klin. Tbk. 1954, 111, 287.
- LUCCHESI M., SOMAZZI D.: Comportamento del tasso piruvicemico in pazienti trattati con alte dosi di isoniazide. Giorn.ital.Tbc. 1955, 9, 117.
- MACKANESS G.B., SMITH N.: The action of isoniazid on intracellular tubercle bacilli. Am.Rev.Tbc. 1952, 66, 125.
1953 (zit.nach Fust 1953)

- MAGISTRETTI M., SCOLARI M.: Modificazioni del quadro protidoplasmatico di tubercolotici in corso di terapia con I.M.I. Ann.Villaggio sanat.di Sondalo. 1954, 2, 73.
- MARIANI B., CATTANEO C.: Primi risultati sul comportamento di alcuni dati di laboratorio in ammalati di tubercolosi in corso di terapia con idrazide dell'acido isonicotinico. Minerva.med. 1952, 1, 1131.
- MAURON J.: Competitive action of isonicotinic acid hydrazide and vitamin B₆ derivatives on liver transaminase. Voeding 1955, 16, 482; nach Zbl. 70, 234.
- MEISSNER G.: Kulturversagen und INH-Therapie. Borstel. Jahresbericht 1954/55, 481. Die anatomischen und bakteriologischen Veränderungen an Tuberkuloseherden unter dem Einfluss der Antibiotica und der Chemotherapie. Borstel. Jahresbericht, 1954/55, 473. Kulturversager und INH-Therapie. Z.Hyg. 1954, 139, 489.
- MERINO-ZUMARRAGA L.: Accion de la isoniácida sobre la reaccion a la tuberculina. Enferm. Torax. 1955, 4, 117; nach Zbl. 71, 59.
- MEYER H., MALLY J.: Ueber Hydrazinderivate der Pyridincarbonsäuren. Mh.Chemie, 1912, 33, 393.
- MEYER-ROHN J.: Ueber den Synergismus von Isonicotinsäurehydrazid und Lactoflavin. Tuberkulosearzt. 1953, 7, 300.
- MICHEL W., MALM E.: Zur Frage der Kreislaufwirksamkeit des Isonicotinsäurehydrazids. Tuberkulosearzt. 1954, 8, 557.
- MICHEL W.: Klinische Beobachtungen während der Behandlung mit INH. Münch.med. Wschr. 1953, 95, 1056; 1084. Hormonal-diencephale Regulationsstörungen während der INH-Therapie. Ärztl.Wschr. 1953, 788.
- MONALDI V.: Primi rilevi sul valore terapeutico dell'idrazide dell'acido isonicotinico nella tubercolosi. Arch.Tisiol. 1952, 7, 183.
- MORELLI E., DADDI G.: Ricerche di proprietà tubercoliniche nelle urine dei soggetti trattati con l'isonicotinilidrazida. Lotta Tbc. 1952, 22, 143.
- MORELLINI M., CATTANEO C., FERRARI S.: Gli inibitori dell'idrazide dell'acido isonicotinico nei patologici tubercolari. Riv.Tbc. 1954, 2, 203.
- MORERE P., SUSINI R., DALL'ET R., ALBERTINI G., PIETRI A.: Troubles neuro-psychiques et crises comitiales au cours de traitements par l'isoniacid. Maroc.méd. 1953, 32, 1006.
- MORVILLO V., GARATTINI S.: Primi dati farmacologici sulla idrazide dell'acido isonicotinico. Giorn.ital.Tbc. 1952, 7, 63.
- NISHIOKA Y., OKOMURA Y., MOROKUMA T.: The influence of certain tuberculous chemicals and other few substances upon the activity of amineoxidase. Nagasaki Igakkai Zassi. 1954, 29, 696; nach Zbl. 69, 85.
- NITTI V., CURCI G.: La chemioresistenza del micobatterio tubercolare in alcuni suoi aspetti generali e nei suoi rapporti con la clinica e la terapia. Arch.Tisiol. 1954, 10, 223.

- NOBILE F.: Ricerche sperimentale sulle modificazioni organiche nei conigli provocate da trattamento con idrazide dell'acido isonicotinico. Arch.ital. Anat. e Istol.pat. 1953, 26, 150; nach Zbl. 64, 251.
- NOBILE F., BIONDI F.: Studio delle esterasi del siero in diverse forme di tubercolosi polmonare e delle loro variazioni in corso di trattamento con isoniazide. Policlinico, Sez.med. 1953, 60, 335.
- OFFE H.A., SIEFKEN W., DOMAGK G.: Hydrazinderivate und ihre Wirksamkeit gegenüber Mycobakterium tuberculosis. Z. Naturforschg. 1952, 76, 446.
- OMODEI-ZORINI A.: L'idrazide dell'acido isonicotinico nella terapia della tubercolosi. Minerva med. 1953, II, 1121.
- OTTO B.S.: Ueber toxische Wirkungen des Isonikotinsäurehydrazids (Suicid mit 15 g INH). Z. inn. Med. 1954, 9, 1089.
- PALKA J.: Einfluss des INH auf den Makroorganismus. Wiss.Univ.Konf. Olomouc, 1955.
- PANÀ C., PERELLI A., BELLI N.: Ulteriori relievi anatomo-patologici dopo trattamento prolungato con isoniazide. Riv.Tbc. 1953, 1, 158.
- PETRONELLI A., DA COL A.: La fagocitosi nella malattia tubercolare: prima e dopo terapia con isoniazide sola o associata a streptomycina. Arch.Tisiol. 1955, 10, 910.
- PIACENZA : (zit. nach Lembke 1953)
- PLEASURE H.: Psychiatric and neurological side-effects of isoniazid and iproniazid. Arch. of Neur. 1954, 72, 313.
- POLESE I., BONSIGNORE G.: Modificazioni numeriche e morfologiche del bacillo di Koch, nelle espettorato di ammalati di tubercolosi polmonare chronica, curati con l'idrazide dell'acido isonicotinico. Riv.Siciliana Tbc. 1952, 6, 92; nach Zbl. 64, 198.
- Il test ematologico II di Thorn per la determinazione della funzionalità cortico-surrenale nei tubercolotici e le sue variazioni nella terapia con isoniazide. Riv.Siciliana Tbc. 1953, 1, 163; nach Zbl. 66, 177.
- POLSTER M.: Qualitative Katalasen-Studie der Tuberkelbazillen. Lék.listy 1953, 8, 556. Persönliche Mitteilung.
- On the Mode of Action of Synthetic Antituberculotica. Experientia 1956, XII/2, 72.
- POMPE K.: Einfluss von Isonicotinhydrazid auf die Lupuskarzinomentstehung. Dermat. Wschr. 1956, 105
- POPE H.: Antagonism of isoniazid by certain metabolites. Amer.Rev.Tbc.1953, 68, 938.
- POPPE de FIGUEIREDO F., De PAOLO D.: Modification of tuberculous lesions in patients treated with isoniazid. Am.Rec.Tbc. 1955, 71, 186.
- POROT M.: Isoniazidet psychism. Ann.méd.-psychol. 1954, 112, 161.
- Streptomycine, isoniazidet troubles psychiques. Presse méd.1954, 62, 624.
- POTHMANN F.J., STUTTGEN G.: Der Einfluss von Isonicotinsäurehydrazid und seinem Kupferkomplex auf Atmung und Wachstum von Tuberkelbakterien. Z.Hyg. 1955, 141, 359.
- PRICE Ph.B. (zit. nach Lembke et al. 1953)

- RABUCHIN A.E.: Einige aktuelle Fragen der Chemotherapie der Tuberkulose.
Rozhl.tbk. 1954, 14, 379.
- RADENBACH K.L., ROSENOW H., EISENBLATTER J.: Striae cutis atrophicae im Rahmen innersekretorischer Störungen bei der Tuberkulosebehandlung mit INH.
Klinik und Pathogenese. Med.Wschr. 1954, 8, 13, 89.
- RAIMONDO F., DI ORABONA M.L., MANNINO N.: Influenza dell'idrazide dell'acido isonicotinico su alcuni indici immunitari nel coniglio. Riv. Ist. sieroter. ital. 1953, 28, 18.
- ROBINSON A., MEYER M., MIDDLEBROOK G.: Tuberculin hypersensitivity in tuberculous infants treated with isoniazid. New.England. J.Med. 1955, 252, 983; nach Zbl. 70, 42.
- ROBITZEK E.H., SELIKOFF I.J., ORNSTEIN G.G.: Chemotherapy of human tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. Quart.Bull. Sea View Hosp. 1952, 13, 27.
- RÖCKL H., NASEMANN Th., HUBER O.: Die Wirkung von Isonikotinsäurehydrazid und Streptomycin auf das Mycobacterium tuberculosis, Hautarzt 1955, 6, 464.
- ROGNATO C.: Modificazioni delle piastrine nei soggetti trattati con idrazide dell'acido isonicotinico. Giorn.ital.Chemoter. 1954, 1, 623.
- ROHAN P., HRADECNA Z.: Mikrophotographien 1953.
- ROHAN P., POLSTER M., SKLENOVSKÝ : Enzymologie der Mykobakterien. Brat.lek.listy (in Druck).
- ROHAN P., ROSENBERG M.: Mikrophotographien 1950
- ROHAN P., SKLENOVSKÝ A., DELONG V., ZÁRUBA M.: Einfluss von INH auf einige immunobiologische Reaktionen. (Unveröffentlicht).
- ROSSINI G., NESSI G.: Variazioni del metabolismo dell'isoniazide consecutive all'apporto di altri farmaci antimicobatterici. Giorn.ital.Tbc.1956, 10, 82.
- RUSSE H.P., BARCLAY W.R.: The effect of isoniazid on lipids of the tubercle bacillus. Am.Rev.Tbc. 1955, 72, 713.
- RŮŽIČKA J., SKLENOVSKY A.: Einfluss von INH auf die Lecithinase-C in Mykobakterien. Acta Univ. Pal.Olom. 1956.
- SASANUMA T.: Influence of INH on specific humoral responses in patients with pulmonary tuberculosis. Ann.Tbc. (Tenri) 1953, 4, 75.
- SATO S., YAYAMA A.: Hemolytic action of isonicotinic acid hydrazide. Sco-Rep. Res.Inst.Tōhoku Univ., Ser.C. 1952, 4, 151; nach Zbl. 64, 375.
- SCALFI G.F., CAPELLO G., MELILLO G.: Rilievi elettrocardiografici in corso di trattamento con idrazide dell'acido isonicotinico. Atti Soc.lombarda Sci.med.e biol. 1952, 7, 89; nach Zbl. 62, 268.
- SCALFI G.F., NAI POVINO G.F., PONTIGGIA P., ROSSI T.: Studio dell'eliminazione bacillare nell'espettorato tubercolare in corso di trattamento con idrazide dell'acido isonicotinico. Ann.Villaggio sanat.di Sondalo, 1954, 2, 19.
- SCARDI V., PREZIOSI P., DI ROSA M.: Sul comportamento della piruvicemia dopo somministrazione di isoniazide. Arch.Fisiol. 1955, 10, 974.
- SCHARNKE J.: INH-Therapie und vegetative Steuerung. Tuberkulosearzt 1953, 7, 350.

- SCHATTMANN K.: Chemischer Nachweis von Isonicotinsäurehydrazid im Blut, Urin und Stuhl und Untersuchungen über den Verbleib des Isonicotinsäurehydrazids im Körper, Beitr.Klin.Tbk. 1953, 109, 57.
- SCHERER I.W., WINNE J.F. PENA C.D.: Effect of isonicotinic acid hydrazide in tuberculous and nontuberculous schizophrenics. Dis.Nerv.System., 1954, 15, 221.
- SCHMID F.: Das die immunbiologische Sonderstellung der Tuberkulose bedingende Prinzip. Beitr.Klin.Tbk. 1954, 112, 131.
- SCHMIDT W.: Verhalten der 17-Ketosteroide und des Serumeiweissbildes der Tuberkulosekranken während der Behandlung mit Isoniazid. Z.Tbk. 1953, 102, 308.
- SCHUSTER G.: Ueber das Verhalten der Tuberkulinreaktion bei der INH-Therapie und bei kombinierter medikamentöser Behandlung der Lungentuberkulose, Tuberkulosearzt 1954, 8, 405.
- SCHWEIGER O.: Die Wirkung von Melison (Isonicotinsäurehydrazid) auf die eosinophilen Zellen des zirkulierenden Blutes. Orv.Hetil. 1953, 229; nach Zbl.64, 375.
- SCOCCIA S.: Betrachtungen über einige ungünstige Effekte der kombinierten chemisch-antibiotischen Behandlung der Lungentuberkulose. Giorn.ital.Tbc. 1955, 9, 47; nach Zbl. 69, 92.
- SEGAGNI E.: Considerazioni sul comportamento dell'emocagulazione in bambini affetti da infezione tubercolare e trattati con isoniazide. Minerva pediatrica. (Torino) 1955, 7, 763; nach Zbl. 70, 233.
- SERI I., FEHERVARI E.: Der Einfluss des INH und Streptomycin auf die Entwicklung von humoralen Antikörpern. Tbk.kerd. 1955, 8, 79; nach Zbl. 71, 253.
- SILIATO F.: Il comportamento della colinesterasi serica e dell'acqueo nel trattamento con l'idrazide dell'acido isonicotinico. Ann.Ottalm. 1953, 79, 275; nach Zbl. 65, 144.
- SIMON K.: Die Bedeutung der Krampfwirkung des INH für die Klinik. Ein Beitrag zur Pharmakologie des Isonicotinsäurehydrazids. Beitr.Klin.Tbk.1953, 109, 1.
- SIMON M.: Therapie der tiefen Pilzerkrankungen mit Isonicotinsäurehydrazid. (Isonicid). Orv.Hetil. 1954, 1240; nach Zbl. 68, 241.
- SKAJA-HIRNLOWA L.: Acute intoxication with isonicotinic acid hydrazide (INH). Gruzlica. 1954, 22, 795.
- SKLENOVSKY A., DELONG V., ROHAN P.: Einfluss des INH auf die alkalische Phosphatase lebender Mykobakterien. Acta Univ.Pal.Olom. 1955, VI., 13.
- SOMMO L., ANDOLFI F.: Influenza dell'idrazide dell'acido isonicotinico sulle modalità di guarigione di ferite chirurgiche sperimentali. Arch.Sci.med. 1953, 78, 137; nach Zbl. 65, 398.
- STEENKEN W.(jr), WOLINSKY E.: Antituberculous properties of hydrazines of isonicotinic acid. Am.Rev.Tbc. 1952, 65, 365.
- STURA L., MANNARI M.: Influenza vascolare dell'idrazide dell'acido isonicotinico. Osservazioni cliniche. Minerva ginecol.(Torino). 1954, 6, 207.
- SUGAWARA Y., KIMURA K.: Influence of isonicotinic acid hydrazide on capillary resistance. Nagoya Med.J. 1953, 1, 233; nach Zbl. 66, 344.

- TAKAHASHI P.: An experimental study of the effect of antituberculous and anti-allergic drugs upon tuberculous allergy. *Kekkaku*. 1955, 30, 342; nach *Zbl. 71*, 337.
- TODA T.: Biologische Studien INH-resistenter BK. *Bull. U.I.C.T.* 1956, 26, 285.
- TUMMINELLO B., FRONDONI G.: Ricerche comparative dell'allergia tubercolare con antigene batterico. *Giorn.ital.Tbc.* 1955, 2, 311.
- UECKER W.: Enzyme der Mykobakterien. *Zbl.Bakt.Parasit.Inf.Hyg.* 1955, I. 164, 424.
- UNGAR J., TOMICH E.G., PARKIN K.R., MUGGLETON P.W.: Effect of pyridoxine on the action of isoniazid. *Lancet* 1954, II, 220.
- UNVERRICHT W., SCHATTMANN K., BIEDERMANN W.: Untersuchungen über die Wirkung von Isonikotinsäurehydrazid als Tuberkulostaticum. *Ärztl.Wschr.* 1954, 175.
- VALENTINO A., SCOPETTA F.P.: Osservazioni istopatologiche sull'azione dell'idrazide dell'acido isonicotinico nella tubercolosi renale sperimentale. *Urologia (Milano)*. 1952, 19, 520; nach *Zbl. 64*, 25.
- VELTMAN G., BAHRIS G.: Weitere Untersuchungen über den Einfluss des Isonikotinsäurehydrazids auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System. *Ärztl.Wschr.* 1955, 1000. Experimentelle Belege für eine unspezifische Wirkung der Chemotherapie mit INH. *Ärztl.Wschr.* 1955, 10, 751.
- Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus des INH. *Münch.med.Wschr.* 1955, 97, 872.
- VODIČKA Z., DELONG V.: Die Einwirkung des Hydrazides der Isonikotinsäure (INH) auf die Transaminasen lebender Mykobakterien. *Rozhl.tbk.* 1956, 16, 198.
- VODIČKA Z., ROHAN P.: Einfluss des INH auf die Urease lebender Mykobakterien. *Acta Univ.Pal.Olom.* 1955, VI, 23.
- VODIČKA Z.: Persönliche Mitteilung. *Wiss.Univ.-Konf., Sect.TBC, Olomouc* 1955.
- VYSNIAUSKAS C., BRUECKNER H.H.: Severe reactions of the central nervous system following isoniazid treatment. *Am.Rev.Tbc.* 1954, 69, 759.
- WAGNER W.H., SAAR G.: Untersuchungen über die Wirkung von Isonicotinsäurehydrazid in vitro. *Beitr.Klin.Tuberk.* 1953, 110, 236.
- WALTHER G., WINTER K.A.: Ueber die Blutungsneigung als Nebenwirkung der Isoniazidbehandlung. *Tuberkulosearzt* 1954, 8, 20.
- Zum gegenwärtigen Stand der Chemotherapie der Tuberkulose (Informationsdruckschrift) Bern 1954.
- WANDER A., AG.: Chemotherapie der Tuberkulose (Informationsdruckschrift), Bern, 1956.
- WEBER H.: Capillarresistenz und Chemotherapie der Lungentuberkulose. *Beitr.Klin.Tbk.* 1954, 112, 206.
- WEICKSEL P.: Veränderungen der Capillarresistenz durch Isonicotinsäurehydrazid. *Beitr.Klin.Tbk.* 1954, 111, 523.
- WEISZ P., GATI T., FORRAI G.: Die Wirkung des Isonicotinsäurehydrazids auf das Hypophysen-Nebennieren-System bei Ratten. *Orv. Hetil.* 1954, 1401; nach *Zbl. 68*, 338.
- WIESENER H.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur biologischen Wirkung von Isonicotinsäurehydrazid. *Z. Kinderheilk.* 1954, 75, 422.

- WILDE W.: Die Wirkung von Keton-Körpern auf die Hemmung des Tuberkelbazillenwachstums durch Tuberkulostatika im in vitro-Versuch. I. Mitt. Z.Hyg. 1954, 139, 524.
- WOOD M.M.: Central nervous system complications during I.N.H. treatment of pulmonary tuberculosis. Brit. J. Tbc. 1955, 49, 20.
- YAMAMOTO M.: Experimental studies on the mechanism of bacteriostatic action of isonicotinic acid hydrazid (INAH) on L-cysteine desulfahydase of BCG. Kekkaku, (Tuberculosis) 1955, 30, 260; nach Zbl. 70, 191.
- ZAMBONI V., FACHINELLI E.: Su alcuni antagonisti della isoniazide. Giorn.ital. Chemoter. 1954, 1, 638.
- ZARUBA M., ROHAN P.: Einfluss des INH auf die Lipase lebender Mykobakterien. Acta Univ.Pal.Olom. 1955, VI., 17.
- ZBINDEN G., STUDER A.: Beitrag zur Frage der Isoniazid-Neuritis und ihrer Beeinflussung durch Pyridoxin. Z.Tbk. 1955, 107, 97.
Zur Wirkung von Vitaminen der B-Gruppe auf die experimentelle Isoniazid-
"Neuritis". Schweiz. Z. allg.Path. 1956, 18, 1198.
- ZELLER E.A., BARSKY J., FOUTS J.R., KIRCHHEIMER W.F., VAN ORDEN L.S.: Influence of INH and ITH on bacterial and mammalian enzymes. Experientia 1952, 8, 349.
- ZÜRN H.: Untersuchungen zu den Ursachen einer vermehrten Blutungeneigung unter der Behandlung mit Isonikotinsäurehydrazid. Dtsch.Gesundheitswesen, 1955, 140.

